

Résultats de l'essai clinique – Résumé pour non-

Une étude portant sur un médicament (GDC-0919) en association avec un autre médicament (atézolizumab) chez les patients atteints d'un cancer qui s'est développé ou propagé

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, appelés « participants ».

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

Cette étude a commencé en juillet 2015 et s'est terminée en octobre 2019. 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 uniquement sur ce résumé.
- Consultez toujours 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 patients qui ont pris part à cette étude ont aidé les chercheurs à recueillir des informations importantes concernant les médicaments à l'étude ainsi que les signes éventuels d'un bénéfice lié à l'association des deux médicaments pour le traitement des 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 d'un médicament (GDC-0919) lorsqu'il est administré en association avec un autre médicament (atézolizumab) pour le traitement du cancer.
- Tous les patients ont reçu la même dose d'atézolizumab.
- Les différents bras de patients ont reçu différentes doses de GDC-0919.
- Cette étude a inclus 158 patients dans quatre pays.
- Le traitement combiné avec le GDC-0919 et l'atézolizumab a été considéré comme étant généralement sûr.
- Environ 75 % des patients ont eu des effets secondaires fréquents et 10 % ont eu des effets secondaires graves. Ces effets secondaires fréquents et graves ont été considérés comme étant causés par le médicament à l'étude.
- La prise simultanée des deux médicaments n'a pas entraîné de perturbations. Chaque médicament a été rapidement absorbé et la quantité absorbée était liée à la dose du médicament.
- Combiner les deux médicaments n'a pas amélioré leur efficacité. Par conséquent, l'étude a arrêté d'inclure de nouveaux patients.

1. Informations générales à propos de cette étude

Pourquoi cette étude a-t-elle été menée ?

Cette étude a été réalisée pour tester la sécurité d'emploi d'un traitement expérimental chez les patients atteints d'un cancer (tumeurs solides) qui s'est développé ou propagé, et qui n'ont répondu à aucun traitement.

Les chercheurs voulaient déterminer la dose du médicament de l'étude (GDC-0919) sans danger en combinaison avec un autre médicament (atézolizumab).

Le GDC-0919 est un médicament qui bloque une protéine appelée « **IDO1** ».

L'atézolizumab agit en bloquant une protéine appelée « **PD-L1** ». Ces protéines ont un effet sur le système immunitaire du patient.

Une des fonctions du système immunitaire consiste à détecter et à éradiquer les cellules cancéreuses. Toutefois, les protéines IDO1 et PD-L1 permettent toutes les deux aux cellules cancéreuses d'échapper au système immunitaire.

Les chercheurs pensent que l'association du GDC-0919 et de l'atézolizumab peut aider à renforcer le système immunitaire des patients atteints de cancer et à arrêter ou inverser la croissance des tumeurs.

Le GDC-0919 a déjà été étudié chez les patients comme « **agent unique** », ce qui signifie qu'il a été administré seul, sans aucun autre traitement anticancéreux. L'atézolizumab a également été étudié comme agent unique.

La combinaison du GDC-0919 et de l'atézolizumab dans cette étude est **expérimentale** ; cette combinaison n'est pas approuvée par la Food and Drug Administration (FDA).

Le **traitement combiné** a été administré à des patients atteints de cancers pour savoir quels effets, bons et/ou mauvais, le GDC-0919 et l'atézolizumab ont sur les patients et sur leurs cancers.

Quel a été le médicament à l'étude ?

Le **GDC-0919** est un médicament à l'étude conçu pour agir sur la protéine IDO1 dans le système immunitaire.

- La protéine IDO1 est exprimée par plusieurs tumeurs humaines.
- L'expression de la protéine IDO1 a un effet sur le système immunitaire : l'IDO1 rend le système immunitaire tolérant aux cellules cancéreuses.
- Le GDC-0919 est un médicament à « **petite molécule** » qui empêche l'activité de la protéine IDO1.
- Le GDC-0919 pourrait être en mesure d'améliorer la capacité du système immunitaire à combattre le cancer.

L'atézolizumab est un médicament à l'étude conçu pour agir sur la protéine PD-L1 dans le système immunitaire.

- L'atézolizumab est un type de médicament appelé « **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.

- La PD-L1 est exprimée par plusieurs tumeurs humaines.
- Elle fait en sorte que le système immunitaire devienne tolérant au cancer.
- L'atézolizumab peut se lier à la PD-L1 et l'inactiver.
- L'atézolizumab pourrait être en mesure d'améliorer la capacité du système immunitaire à combattre le cancer.
- L'atézolizumab est approuvé pour le traitement de certains types de cancers.

Qu'est-ce que les chercheurs voulaient savoir ?

Traitement combiné

Les investigateurs voulaient savoir si le GDC-0919 pouvait être combiné en toute sécurité à l'atézolizumab pour le traitement du cancer chez les patients.

La principale question pour laquelle les investigateurs voulaient obtenir des réponses était :

1. Le traitement est-il sûr et les effets secondaires peuvent-ils être tolérés lorsque les patients reçoivent le GDC-0919 associé à l'atézolizumab ?

Les autres questions pour lesquelles les investigateurs voulaient obtenir des réponses étaient :

2. Quelle a été la plus grande dose de GDC-0919 susceptible d'être combinée avec une dose fixe de l'atézolizumab ?
3. Qu'arrive-t-il au GDC-0919 et à l'atézolizumab dans le corps lorsqu'ils sont administrés comme traitement combiné ?
4. Le traitement combiné améliore-t-il les résultats pour les patients comparativement à des études où les patients ont reçu ces médicaments comme agent unique ?

De quel genre d'étude s'agissait-il ?

Il s'agissait d'une étude de « **Phase 1b** », ce qui signifie que cette étude a été l'une des premières portant sur le GDC-0919. En outre, différentes doses de ce médicament ont été étudiées en combinaison avec un autre médicament.

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.

Une partie de l'étude a été appelée « **à dose progressive** », ce qui signifie que chaque bras de patients a reçu des doses plus élevées du médicament. Cependant, si un certain nombre de patients ont eu certains effets secondaires après avoir pris une dose du médicament, le bras suivant ne pouvait pas recevoir une dose plus élevée du médicament.

Bien que tous les patients aient reçu la même dose de l'atézolizumab, les investigateurs ont étudié les différentes doses de GDC-0919 dans de petits bras de patients. Suite à cela, les patients ont été inclus dans la partie « **d'expansion de dose** » pour étudier deux doses différentes de GDC-0919 administrées avec la même dose de l'atézolizumab. Cela a permis aux investigateurs d'étudier une dose spécifique de GDC-0919 combiné à l'atézolizumab chez un plus grand nombre de patients.

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

Cette étude a commencé en juillet 2015 et s'est terminée en octobre 2019. Ce résumé a été rédigé après la fin de l'étude.

L'étude a eu lieu dans 18 centres d'étude dans quatre pays, y compris les États-Unis (10 centres), la Corée (3 centres), l'Espagne (3 centres) et la France (2 centres).

2. Qui a participé à cette étude ?

158 patients ont pris part à cette étude. Parmi eux, un patient n'a reçu aucun médicament ; 5 patients n'ont pas reçu le GDC-0919 (mais ont reçu l'atézolizumab) ; 3 patients n'ont pas reçu l'atézolizumab (mais ont reçu le GDC-0919).

Cent-cinquante-sept patients qui ont reçu au moins une dose de l'un ou l'autre médicament ont fourni des résultats sur la sécurité d'emploi du traitement. Les 158 patients ont fourni des données sur les résultats de leur maladie à la fin de l'étude.

Patients :

- Le patient le plus jeune avait 31 ans, tandis que le patient le plus âgé avait 80 ans. La moitié des patients avaient moins de 60 ans (âge moyen).
- La majorité des patients (70 %) étaient de race blanche. Un peu plus de la moitié des patients (58 %) étaient des femmes et moins de la moitié des patients (42 %) étaient des hommes.
- 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.
- Certains patients avaient un cancer « localement avancé » qui ne pouvait pas être traité complètement par chirurgie ou radiothérapie. Les autres patients avaient un cancer « métastatique », ce qui signifie que leur cancer s'était propagé à d'autres parties du corps.

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

- Être âgé d'au moins 18 ans.
- Avoir un cancer localement avancé ou métastatique incurable, sans qu'aucun autre médicament efficace ne soit disponible.
- Être suffisamment en bonne santé pour l'étude, avec un foie, des reins et un système sanguin en bon état.
- En outre, les patients rejoignant les bras d'expansion de la dose étaient soumis à des règles d'inclusion supplémentaires. Certains de ces bras ont inclus uniquement des patients atteints de certains types de cancer. Certains bras ont inclus des patients qui avaient précédemment reçu un certain type de traitement anticancéreux et avaient démontré des améliorations pendant un certain temps avant que le cancer ne revienne (rechute).

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 ou infections présentes au moment de l'étude.
- Avoir eu certaines maladies ou infections dans le passé.
- Avoir eu une intervention chirurgicale majeure dans les 4 dernières semaines.
- 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 ?

Dans cette étude, certains patients ont rejoint les bras « à dose progressive », tandis que d'autres ont rejoint les bras « d'expansion de dose ».

Bras à dose progressive

- Les patients ont reçu une dose fixe de l'atézolizumab (1 200 mg) par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines.
- Ils ont également pris des comprimés de GDC-0919 par voie orale, deux fois par jour.
- Les patients dans les différents bras ont reçu différentes doses de GDC-0919.
- Une dose de GDC-0919 à la fois a été étudiée chez un bras de patients avant que le bras suivant ne reçoive la dose supérieure suivante.
- Les patients qui ont rejoint l'étude plus tôt ont reçu des doses du GDC-0919 plus petites, tandis que les patients qui ont rejoint l'étude plus tard ont reçu des doses plus élevées.

Bras de patients par dose de médicament	Nombre de patients dans ce bras
GDC-0919 (50 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	6
GDC-0919 (100 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	7
GDC-0919 (200 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	12
GDC-0919 (400 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	6
GDC-0919 (600 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	17
GDC-0919 (1 000 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	18
Nombre total de patients dans les bras à dose progressive	66

Bras d'expansion de dose

- Les patients dans le **Bras A** ont reçu le GDC-0919 comme agent unique aux Jours 1 à 21 avant de commencer leur traitement combiné au Jour 22.
- Les patients dans le **Bras B** ont reçu l'atézolizumab comme agent unique au Jour 1 avant de commencer leur traitement combiné au Jour 22.

- Dans tous les **autres bras**, les patients ont pris leur comprimé de GDC-0919 deux fois par jour et ont reçu l'atézolizumab par voie intraveineuse, une fois toutes les 3 semaines.
- Certains patients ont rejoint des bras selon le type de cancer qu'ils avaient : un cancer du poumon non à petites cellules (**CBNPC**) ; un cancer des cellules du rein (rénal) (**RCC**) ; un cancer du sein triple négatif (**TNBC**) ; un cancer de la vessie (**UBC**).
- Les patients ont rejoint le bras **Rechute-1** s'ils ont reçu un traitement à un seul agent ciblant la voie PD-L1 et ont répondu au traitement pendant au moins 6 mois avant de commencer cette étude.
- Les patients ont rejoint le bras **Rechute-2** s'ils ont reçu un traitement à un seul agent ciblant la voie PD-L1 et ont répondu au traitement pendant plus de 6 semaines, mais pas plus de 6 mois, avant de commencer cette étude.

Dose	Bras	Nombre de patients
GDC-0919 (600 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	A-600	10
GDC-0919 (1 000 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	A-1000	1
GDC-0919 (600 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	B-600	6
GDC-0919 (1 000 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	B-1000	6
GDC-0919 (600 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	CBNPC-600	16
GDC-0919 (1 000 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	CBNPC-1000	10
GDC-0919 (600 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	RCC-600	7
GDC-0919 (1 000 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	TNBC-600	11
GDC-0919 (600 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	UBC-600	4
GDC-0919 (1 000 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	UBC-1000	4
GDC-0919 (600 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	Rechute-1-600	7
GDC-0919 (1 000 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	Rechute-1-1000	5
GDC-0919 (600 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	Rechute-2-600	3
GDC-0919 (1 000 mg) + atézolizumab (1 200 mg)	Rechute-2-1000	2
Nombre total de patients		92

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

Les patients ont été vus sur une base régulière par leur médecin, qui a recueilli des échantillons de patients pour les analyses de laboratoire et a également effectué des examens. Les médecins ont découvert comment les patients ont réagi au médicament. Ils ont pris note des effets secondaires éventuels et les ont traités.

Quelle quantité de médicament les patients ont-ils reçue ?

La moitié des patients ont reçu le GDC-0919 pendant plus de 51 jours (durée moyenne : 51 ; plage : 1 à 889).

La moitié des patients ont reçu l'atézolizumab pendant plus de 56 jours (durée moyenne : 56 ; plage : 1 à 1 208).

Qu'est-il arrivé aux patients qui ont participé à l'étude ?

Les 157 patients (99 %) qui ont reçu une quantité quelconque de médicament ont interrompu leur traitement. La plupart des patients ont arrêté de prendre le GDC-0919 (102 patients, 65 %) ou l'atézolizumab (116 patients, 73 %) parce que leur maladie s'est aggravée (progression de la maladie).

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

Question 1 : Le traitement est-il sûr et les effets secondaires peuvent-ils être tolérés lorsque les patients reçoivent le GDC-0919 associé à l'atézolizumab ?

La majorité des patients (75 %) ont signalé des effets secondaires dus au traitement combiné. Une éruption cutanée a été observée chez plus d'un quart (27 %) des patients ; l'éruption cutanée a pu être prise en charge. Ce traitement combiné a été considéré comme étant généralement bien toléré.

Question 2 : Quelle a été la plus grande dose de GDC-0919 susceptible d'être combinée avec une dose fixe de l'atézolizumab ?

La plus grande dose de GDC-0919 administrée à des patients était de 1 000 mg, deux fois par jour, et a été généralement sûre. Les investigateurs n'ont pas dépassé cette dose, ils n'ont donc pas trouvé la dose que les patients ne doivent pas dépasser.

Question 3 : Qu'arrive-t-il au GDC-0919 et à l'atézolizumab dans le corps lorsqu'ils sont administrés comme traitement combiné ?

Les investigateurs ont découvert que chaque médicament a été rapidement absorbé dans le corps. La quantité absorbée était liée à la dose du médicament. Les investigateurs n'ont trouvé aucune différence dans ce qui est arrivé aux deux médicaments lorsqu'ils sont administrés à des patients comme agents uniques ou en traitement combiné.

Question 4 : Le traitement combiné améliore-t-il les résultats pour les patients comparativement à des études où les patients ont reçu ces médicaments comme agent unique ?

Les résultats n'ont pas montré de bénéfice clair lié à la combinaison du GDC-0919 avec l'atézolizumab. Par conséquent, le promoteur a arrêté l'étude et a interrompu le développement du GDC-0919 en combinaison avec l'atézolizumab.

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.

- Personne dans cette étude n'a connu tous les effets secondaires.
- Certains patients ont eu certains des effets secondaires.

Les événements indésirables fréquents et graves sont énumérés ci-dessous :

Les effets secondaires les plus fréquents

Pendant cette étude, 117 patients (75 %) au total ont développé des effets secondaires considérés comme étant causés par les médicaments à l'étude.

- 113 patients (72 %) ont développé des effets secondaires considérés comme étant causés par le GDC-0919.

- 94 patients (60 %) ont développé des effets secondaires considérés comme étant causés par le l'atézolizumab.

Plusieurs effets secondaires ont été signalés, mais ce résumé n'en cite que les plus fréquents causés par l'un des médicaments à l'étude, qui ont touché plus de 5 % des patients.

Les effets secondaires fréquents causés par l'un ou l'autre médicament	Nombre de patients (et pourcentages) qui ont développé cet effet secondaire
Sensation de fatigue	37 (24 %)
Urine de couleur inhabituelle (chromaturie)	32 (20 %)
Éruption cutanée	27 (17 %)
Envie de vomir (nausées)	20 (13 %)
Ne pas avoir faim (diminution de l'appétit)	19 (12 %)
Vomissements	13 (8 %)
Sensation de faiblesse (asthénie)	12 (8 %)
Résultats anormaux des examens hépatiques (augmentation de l'aspartate aminotransférase)	12 (8 %)
Diarrhée	10 (6 %)
Fièvre (pyrexie)	9 (6 %)
Diminution du nombre de globules rouges (anémie)	9 (6 %)
Douleur dans les articulations (arthralgie)	8 (5 %)

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, 16 patients (10 %) ont rapporté avoir un total de 21 effets secondaires graves considérés comme étant liés à l'un des médicaments à l'étude.

- Deux patients ont eu une éruption cutanée.
- 19 autres effets secondaires graves ont été rapportés uniquement une seule fois chacun.

Décès

56 décès de patients au total (36 %) ont été signalés dans cette étude.

- 53 patients (15 %) sont décédés car leur cancer s'est aggravé (a progressé).
- 1 patient est décédé des suites de difficultés respiratoires (insuffisance respiratoire) considérées comme étant liées au traitement à l'étude.
- 1 patient est décédé d'une lésion du cerveau (accident vasculaire cérébral) qui n'était pas liée au traitement à l'étude.
- 1 patient est décédé des suites de raisons inconnues.

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 158 patients atteints de plusieurs types différents de cancer. Ces résultats ont aidé les investigateurs à en savoir plus sur les effets de la combinaison du GDC-0919 et de l'atézolizumab.

Les effets secondaires de la combinaison du GDC-0919 et de l'atézolizumab ont été généralement gérables et bien tolérés. Cependant, aucune preuve claire n'a pu être établie concernant un bénéfice clinique obtenu de la combinaison du GDC-0919 et de l'atézolizumab. Par conséquent, le promoteur a arrêté l'étude et a interrompu le développement du GDC-0919 en combinaison avec l'atézolizumab.

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 de décisions fondées uniquement sur ce résumé.

Consultez toujours votre médecin avant de prendre des décisions concernant votre traitement.

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

Plusieurs études ont été terminées et d'autres étaient en cours au moment où cette étude a été terminée :

Études sur le GDC-0919 :

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=GDC-0919&cntry=&state=&city=&dist=>

Études sur l'atézolizumab :

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=atezolizumab&cntry=&state=&city=&dist=>

8. Où trouver plus d'informations ?

Vous pouvez trouver plus d'informations sur cette étude sur le site Web indiqué ci-dessous :

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02471846>

Si vous souhaitez en savoir plus sur les résultats de cette étude :

- Le titre complet de l'article scientifique concerné est :
« Étude de phase 1 du navoximod inhibiteur de l'indoleamine 2,3-dioxygénase 1 (IDO1) (GDC-0919) administré avec un inhibiteur de la PD-L1 (atézolizumab) dans des tumeurs solides avancées ».
- Les auteurs de l'article scientifique sont :
Kyung Hae Jung, Patricia LoRusso, Howard Burris, Michael Gordon, Yung-Jue Bang, et autres.
- L'article est publié dans la revue :
Clinical Cancer Research; volume 25 (numéro 11), pages 3320 à 3328.

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

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

- Visitez la plateforme ForPatients et remplissez le formulaire de contact <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Ou 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 de phase 1b, en ouvert, à dose progressive, portant sur la sécurité d'emploi et la pharmacologie du GDC-0919 administré avec l'atézolizumab chez les patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques ».

- Le numéro de protocole de cette étude est GO29779.
- L'identifiant ClinicalTrials.gov de cette étude est NCT02471846.