

Résultats des essais cliniques - Résumé pour le profane

Une étude visant à déterminer si le R06874281 associé à l'atézolizumab est efficace chez les personnes atteintes de tumeurs solides à un stade avancé ou disséminées et à évaluer la sécurité de cette association médicamenteuse expérimentale.

Le titre complet de l'étude figure à la fin du résumé.

A propos de ce résumé

Il s'agit d'un résumé des résultats d'un essai clinique (appelé "étude" dans ce document), rédigé à l'intention de :

- membres du public et
- personnes ayant participé à l'étude.

Ce résumé se fonde sur les informations connues au moment de la rédaction (août 2022). Il se peut que d'autres informations soient désormais connues.

L'étude a débuté en février 2018 et a été interrompue en décembre 2021 parce que la société pharmaceutique Roche a décidé de donner la priorité au développement d'autres médicaments potentiellement plus efficaces, et non pas parce que trop de personnes avaient des effets secondaires préoccupants ou parce que le médicament expérimental n'était pas efficace.

Aucune étude ne peut à elle seule nous dire tout sur les risques et les avantages d'un médicament expérimental. Il faut beaucoup de personnes dans de nombreuses études pour découvrir tout ce que nous devons savoir. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux d'autres études portant sur le même médicament expérimental.

- Cela signifie que vous ne devez pas prendre de décision sur la base de ce seul résumé - consultez toujours votre médecin avant de prendre une quelconque 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 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. D'autres études sont-elles prévues ?
8. Où puis-je trouver plus d'informations ?

Merci aux personnes qui ont participé à cette étude

Les personnes qui ont participé ont aidé les chercheurs à répondre à des questions importantes sur les tumeurs solides à un stade avancé ou qui se sont propagées dans le corps et sur le médicament expérimental.

Informations clés concernant cette étude

- Cette étude a été réalisée pour évaluer si le RO6874281 fonctionne lorsqu'il est administré avec l'atézolizumab chez les personnes atteintes de tumeurs solides qui ne peuvent être traitées par chirurgie ou qui se sont propagées dans le corps.
- Le RO6874281 et l'atézolizumab sont des médicaments qui aident le système immunitaire des patients à rechercher et à combattre les cellules cancéreuses (ce que l'on appelle les "immunothérapies").
- Dans cette étude, les personnes ont reçu le RO6874281 et l'atézolizumab ou un traitement de chimiothérapie standard.
- Cette étude a inclus 256 personnes dans 15 pays.
- Les principales conclusions étaient que le nombre de personnes dont le cancer avait diminué ou disparu après le traitement (taux de réponse) dépendait du type de cancer et du traitement antérieur reçu par la personne. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été constaté. Le taux de réponse était le plus élevé chez les personnes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, avec environ 1 personne sur 4 (27%) ayant répondu au traitement par le RO6874281 et l'atézolizumab.
- Environ 37% des personnes (95 sur 254 personnes prenant uniquement le RO6874281 et l'atézolizumab et non la chimiothérapie) ont eu des effets secondaires graves considérés comme liés au RO6874281 et à l'atézolizumab.
- Environ 7% des personnes (19 sur 254) ont arrêté de prendre le RO6874281 et l'atézolizumab en raison d'effets secondaires.
- Cette étude n'a pas inclus autant de patients que prévu car la société pharmaceutique (Roche) a décidé d'y mettre fin. Cette décision avait pour but de donner la priorité au développement d'autres médicaments potentiellement plus efficaces, et non pas parce que trop de personnes présentaient des effets secondaires inquiétants ou parce que le médicament expérimental n'était pas efficace.

1. Informations générales sur cette étude

Pourquoi cette étude a-t-elle été réalisée ?

Les tumeurs solides peuvent se développer dans les poumons, la tête et le cou, la partie inférieure de l'utérus (le col de l'utérus), le tube alimentaire qui relie la gorge à l'estomac (l'œsophage) ou dans un autre organe. Les médicaments actuels peuvent être très efficaces contre les tumeurs solides, mais ils ne fonctionnent pas très bien pour tout le monde, et certaines personnes ont des effets secondaires préoccupants.

De nouveaux médicaments sont nécessaires pour les tumeurs solides avancées qui ne peuvent être enlevées par chirurgie (également appelées "tumeurs non résécables") ou les tumeurs qui se sont propagées à d'autres parties du corps (également appelées "métastases").

Quels étaient les médicaments de l'étude ?

Un médicament expérimental appelé **RO6874281** a fait l'objet de cette étude.

- Le RO6874281 est appelé médicament expérimental car les autorités sanitaires ne l'ont pas approuvé pour le traitement des tumeurs solides avancées et/ou métastatiques.
- L'étude a été mise au point pour déterminer l'efficacité du RO6874281 dans le traitement éventuel de cancers (tels que le cancer du poumon, les cancers de la tête et du cou, le cancer de l'œsophage et le cancer du col de l'utérus).
- Le RO6874281 est similaire à un type de molécule que le corps produit naturellement, appelée cytokine (on prononce "si-to-kine"), qui stimule le système immunitaire. Ce type de médicament est appelé "immunothérapie".
- Le RO6874281 reconnaît une structure sur les tumeurs appelée FAP, abréviation de fibroblast activation protein-alpha. La FAP fait partie du tissu conjonctif qui est nécessaire à la croissance des tumeurs solides. Le RO6874281 délivre l'immunothérapie aux cellules immunitaires qui s'infiltrent dans les tumeurs solides.
- Le RO6874281 a été conçu pour être administré en association avec d'autres médicaments, comme l'atézolizumab, afin de les rendre plus efficaces en stimulant la réponse immunitaire de l'organisme pour combattre les cellules cancéreuses.

L'atézolizumab (Tecentriq™) est un médicament standard existant qui est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement de certains types de cancers de la vessie, du foie, de la peau et du poumon.

- On prononce "a-té-zo-li-zu-mab".
- L'atézolizumab est un type de médicament d'immunothérapie. Il bloque une protéine appelée PD-L1, qui peut être présente dans certains cancers. La protéine PD-L1 "cache" le cancer au système immunitaire. En la bloquant, le système immunitaire de l'organisme reçoit le signal d'attaquer les cellules cancéreuses.
- Le RO6874281 a été testé avec l'atézolizumab dans cette étude.

Dans une partie de cette étude, les personnes devaient recevoir soit le RO6874281 avec l'atézolizumab, soit des médicaments de chimiothérapie standard existants pour les personnes atteintes d'un cancer du poumon avancé ou métastatique (**gemcitabine** [Gemzar®] ou **vinorelbine** [Navelbine™]).

- Gemcitabine se prononce "jem-si-ta-bine".
 - Vinorelbine se prononce "vin-nor-REL-bine".
 - La gemcitabine et la vinorelbine agissent en attaquant les cellules tumorales en croissance.
-

Qu'est-ce que les chercheurs voulaient découvrir ?

Les chercheurs ont réalisé cette étude pour voir si le RO6874281 en association avec l'atézolizumab fonctionnait, et le plan initial était également de voir comment il fonctionnait par rapport aux médicaments de chimiothérapie standard chez les patients atteints de cancer du poumon (voir section 4 "Quels ont été les résultats de l'étude ?").

Ils voulaient également déterminer dans quelle mesure l'association du RO6874281 et de l'atézolizumab était sûre, en vérifiant combien de personnes avaient des effets secondaires et quels étaient ces effets lorsqu'elles prenaient l'association de médicaments expérimentaux au cours de cette étude (voir section 5 "Quels ont été les effets secondaires ?").

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

Le RO6874281 administré en association avec l'atézolizumab réduit-il la taille du cancer chez les personnes atteintes de tumeurs solides avancées ?

Les chercheurs souhaitaient également répondre à d'autres questions :

Pendant combien de temps le RO6874281 administré en association avec l'atézolizumab empêche-t-il l'aggravation du cancer chez les personnes atteintes de tumeurs solides avancées ?

Quel genre d'étude était-ce ?

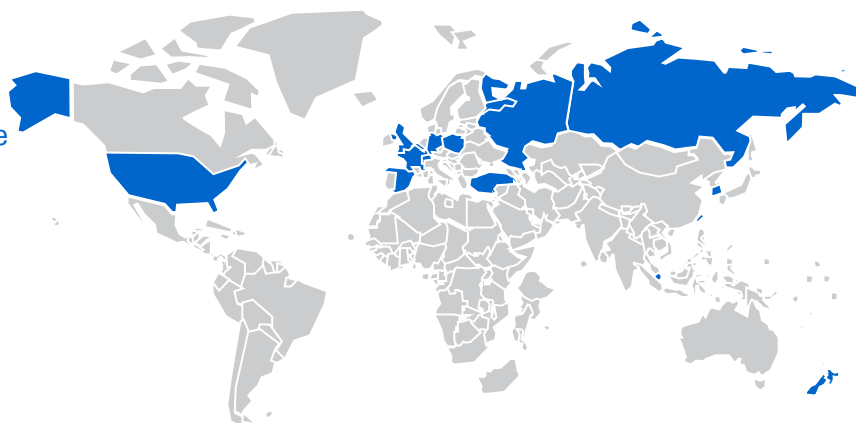
Cette étude était une étude de "phase 2". Cela signifie que le RO6874281 et l'atézolizumab ont été testés chez un certain nombre de personnes atteintes de tumeurs solides avant cette étude.

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

L'étude s'est déroulée de février 2018 à décembre 2021.

L'étude s'est déroulée dans 42 centres d'étude répartis dans 15 pays d'Asie, d'Europe, d'Océanie et d'Amérique du Nord. La carte suivante montre les pays où cette étude a eu lieu.

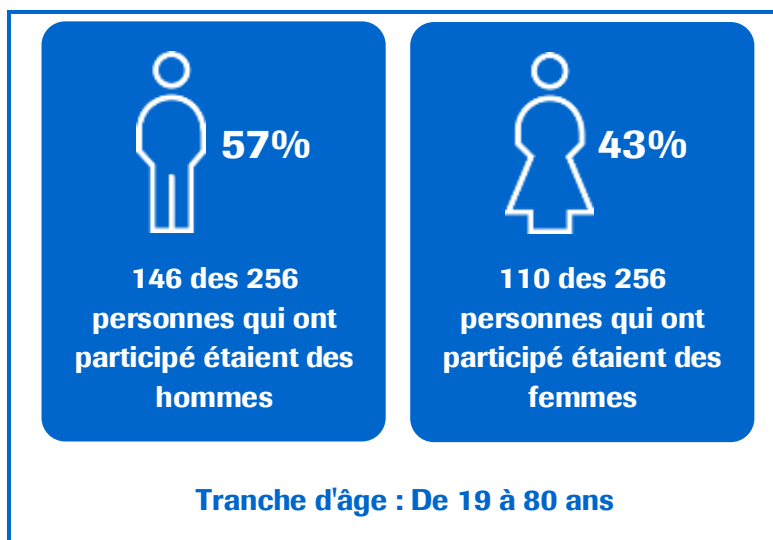
Belgique
France
Allemagne
Israël
Corée du Sud
Nouvelle-Zélande
Pologne
Russie
Singapour
Espagne
Suisse
Taiwan
Turquie
Royaume-Uni
USA



2. Qui a participé à cette étude ?

Cette étude a été menée auprès de 256 personnes atteintes de tumeurs solides avancées. Sur ces 256 personnes, 95 avaient un cancer du poumon, 78 un cancer de la tête et du cou, 35 un cancer de l'œsophage et 48 un cancer du col de l'utérus.

Les personnes qui ont participé à l'étude étaient âgées de 19 à 80 ans. 146 des 256 personnes (57%) étaient des hommes et 110 des 256 personnes (43%) étaient des femmes.



Pour participer à l'étude, les personnes devaient répondre à certains critères. Il s'agissait de s'assurer que le médicament à l'étude était administré de la manière la plus sûre possible, et de permettre aux chercheurs de voir comment le médicament à l'étude avait fonctionné chez des personnes ayant des antécédents médicaux similaires. Les principaux critères auxquels les personnes devaient répondre sont énumérés ci-dessous.

Les personnes pouvaient participer à l'étude si elles :

- étaient âgées de plus de 18 ans
- avaient été diagnostiquées avec une tumeur solide avancée ou métastatique selon certains critères.
- avaient déjà reçu certains médicaments et leur cancer n'y avait pas répondu ou était réapparu.

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

- avaient eu un cancer qui s'était propagé au cerveau ou à la moelle épinière et qui n'avait pas été traité ou qui avait provoqué des symptômes.
- avaient reçu certains médicaments ou traitements auparavant
- souffraient de certains autres problèmes de santé
- étaient enceinte ou elles allaitaient

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

Au cours de l'étude, les personnes ont été placées dans des groupes de traitement (groupes A à N) en fonction du type de cancer dont elles étaient atteintes et, dans certains cas, du type de traitement qu'elles avaient reçu par le passé pour leur tumeur.

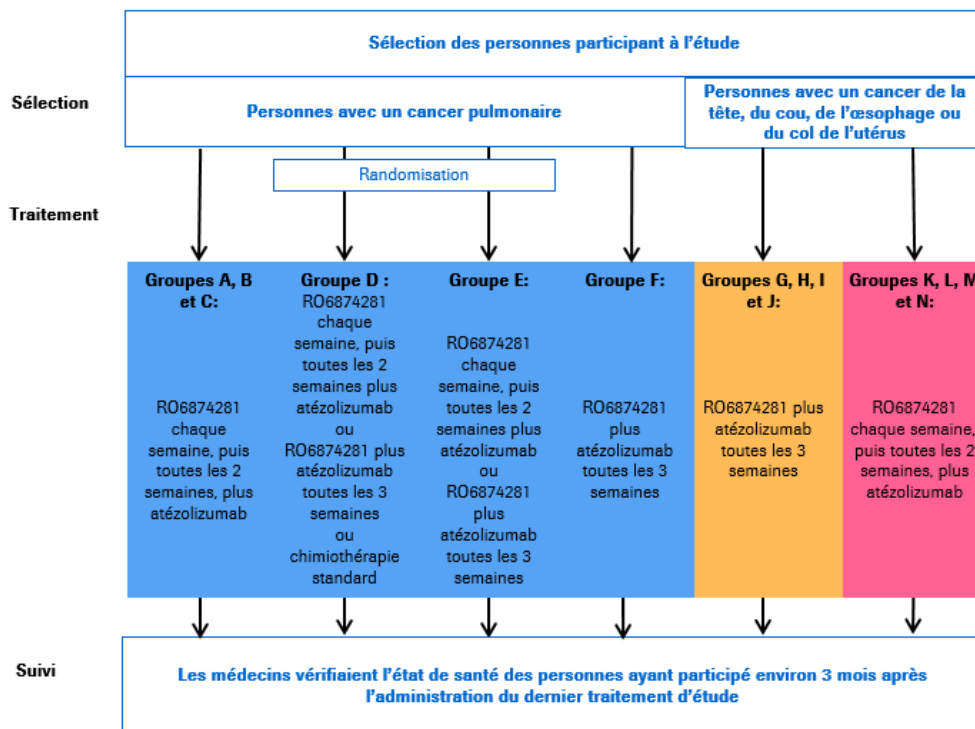
Les personnes participant à cette étude ont reçu le RO6874281 avec l'atézolizumab selon deux schémas de traitement différents, comme suit :

- RO6874281 chaque semaine plus atézolizumab toutes les 2 semaines pendant 4 semaines, puis RO6874281 plus atézolizumab toutes les 2 semaines, le tout administré en perfusion (dans une veine).
OU
- RO6874281 avec atézolizumab administré en perfusion toutes les 3 semaines.

Il était prévu que certaines personnes du groupe D reçoivent de la gemcitabine ou de la vinorelbine (chimiothérapie standard) en perfusion, conformément aux directives médicales locales.

Les personnes des groupes D et E ont été sélectionnées au hasard pour recevoir un traitement (c'est ce qu'on appelle la "randomisation"). Cela signifie que l'on a décidé par hasard quels médicaments les personnes participant à l'étude recevraient - comme si l'on tirait à pile ou face.

L'organigramme de l'étude montre toutes les étapes prévues et les groupes de traitement de l'étude.



Les personnes recevaient le médicament à l'étude jusqu'à ce que leur cancer commence à s'aggraver ou qu'elles arrêtent le traitement en raison d'effets secondaires ou pour d'autres raisons.

Certaines personnes ont bien répondu au traitement et ont continué à recevoir le RO6874281 et l'atézolizumab (après avoir terminé le traitement prévu dans l'étude) aussi longtemps que le traitement leur a été bénéfique.

Une fois que les patients avaient fini de prendre leur médicament, il leur a été demandé de retourner au centre d'étude pour une visite de suivi, afin de vérifier leur état de santé général.

L'étude a été interrompue et n'a pas inclus autant de personnes que prévu parce que la société pharmaceutique (Roche) a décidé de donner la priorité au développement d'autres médicaments potentiellement plus efficaces, et non pas parce que trop de personnes présentaient des effets secondaires inquiétants ou parce que le médicament expérimental n'était pas efficace.

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

Le nombre de personnes ayant reçu un traitement dans chaque groupe avant l'arrêt de l'étude était plus faible que prévu, de sorte que les chercheurs n'ont pu vérifier l'efficacité des médicaments étudiés que dans certains des groupes de traitement.

Aucune personne n'avait reçu de traitement dans les groupes C et L au moment où l'étude a été interrompue, et le nombre de personnes dans le groupe D était trop faible pour voir si le RO6874281 plus atézolizumab avait fonctionné, ou pour voir comment il fonctionnait par rapport aux médicaments de chimiothérapie standard.

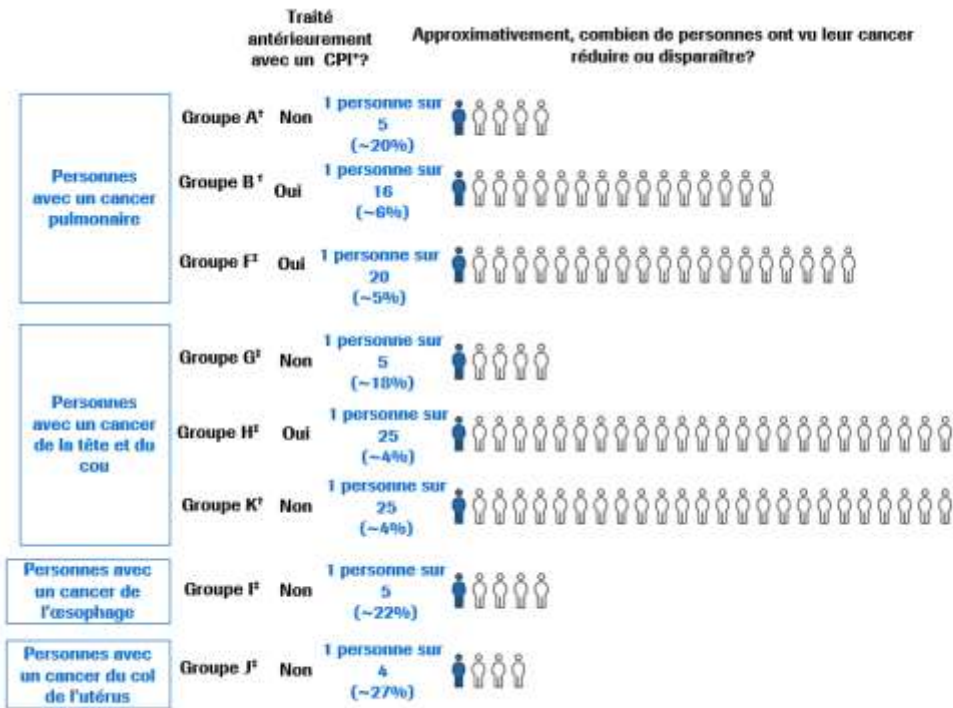
Le tableau ci-dessous indique combien de personnes ont reçu un traitement dans chaque groupe, le type de cancer dont elles étaient atteintes et si elles devaient avoir déjà reçu un certain traitement (appelé "inhibiteur de point de contrôle") pour faire partie de chaque groupe.

| Nom du groupe | Type de cancer | Traitement antérieur avec un médicament appelé IPC (inhibiteur de points de contrôle). | Schéma de traitement RO6874281 plus atézolizumab | Nombre de personnes traitées | |
|---------------|-----------------------------|--|---|------------------------------|----|
| A | Cancer du poumon | Non | Hebdomadaire puis toutes les 2 semaines | 26 | |
| B | | Oui | | 32 | |
| C | | Non | | 0 | |
| D | | Oui | Hebdomadaire puis toutes les 2 semaines OU Toutes les 3 semaines OU Chimiothérapie standard * | 3 | |
| | | | | 5 | |
| | | | | 2 | |
| E | | Non | Hebdomadaire puis toutes les 2 semaines OU Toutes les 3 semaines | 3 | |
| | | | | 2 | |
| F | | Cancer de la tête et du cou | Oui | Toutes les 3 semaines | 22 |
| G | | | Non | | 23 |
| H | | | Oui | | 30 |
| I | | Cancer de l'œsophage | Non | Toutes les 3 semaines | 33 |
| J | | Cancer du col de l'utérus | | | 47 |
| K | Cancer de la tête et du cou | 25 | | | |
| L | Cancer de la tête et du cou | Oui | 0 | | |
| M | Cancer de l'œsophage | Soit oui, soit non | Hebdomadaire puis toutes les 2 semaines | 2 | |
| N | Cancer du col de l'utérus | | | 1 | |

* Gemcitabine ou vinorelbine ; ces deux personnes ont reçu le RO6874281 et l'atézolizumab après avoir terminé leur chimiothérapie.

Question 1 : Le RO6874281 administré en association avec l'atézolizumab réduit-il la taille du cancer chez les personnes atteintes de tumeurs solides avancées ?

Les chercheurs ont examiné le nombre de personnes dont le cancer avait diminué ou disparu après le traitement (connu sous le nom de "taux de réponse objective"). Les résultats sont présentés dans l'image ci-dessous. Dans l'ensemble, entre environ 1 personne sur 4 et environ 1 personne sur 25 a répondu au traitement, en fonction du type de cancer dont elle était atteinte et du traitement antérieur qu'elle avait reçu.



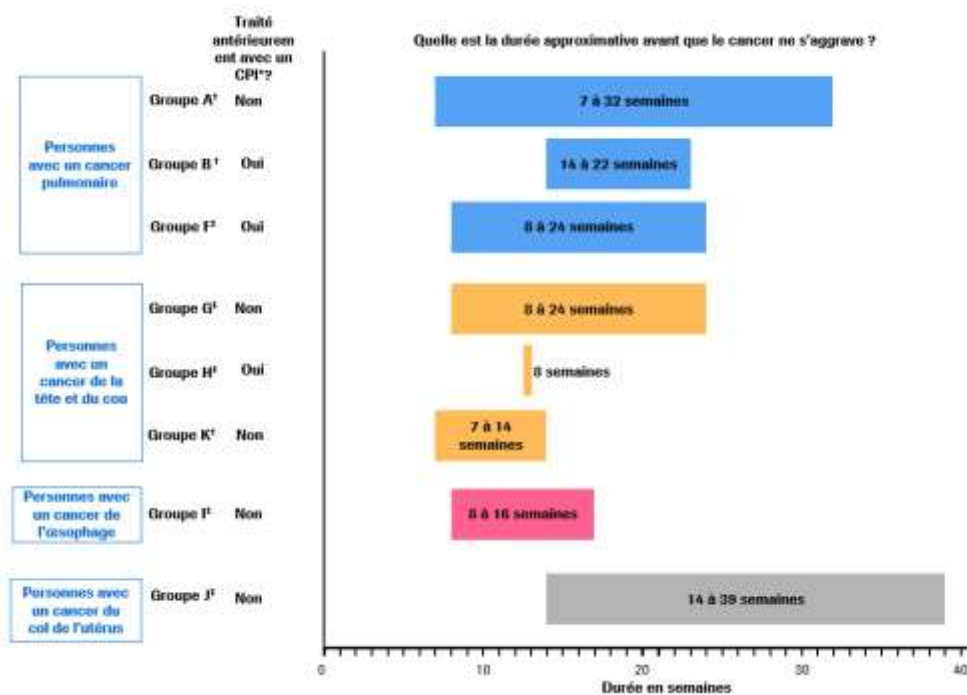
* IPC = inhibiteur de points de contrôle (un type de médicament).

† RO6874281 plus atézolizumab traitement hebdomadaire puis toutes les 2 semaines

‡ Traitement par RO6874281 plus atézolizumab toutes les 3 semaines

Question 2 : Pendant combien de temps le RO6874281 administré en association avec l'atézolizumab empêche-t-il l'aggravation du cancer chez les personnes atteintes de tumeurs solides avancées ?

Les chercheurs ont examiné le temps écoulé entre le début de l'étude et l'aggravation du cancer (appelé "survie sans progression"). Les résultats sont présentés dans l'image ci-dessous. Le nombre de semaines indiqué correspond à la durée de survie sans progression la plus courte et la plus longue observée pour la plupart des personnes (95 %) de chaque groupe. Dans tous les groupes de cette étude, la durée la plus courte avant que le cancer ne commence à s'aggraver était de 7 à 14 semaines. La durée la plus longue avant que le cancer ne commence à s'aggraver était de 14 à 39 semaines dans tous les groupes.



Le temps de survie le plus court et le plus long dans le groupe H était de 8 semaines.

* IPC = inhibiteur de points de contrôle (un type de médicament).

† RO6874281 plus atézolizumab traitement hebdomadaire puis toutes les 2 semaines

‡ Traitement par RO6874281 plus atézolizumab toutes les 3 semaines

Cette section ne présente que les principaux résultats de l'étude. Vous pouvez trouver des informations sur tous les autres résultats sur les sites web à la fin de ce résumé (voir section 8).

5. Quels ont été les effets secondaires ?

Les effets secondaires (également appelés "effets indésirables") sont des problèmes médicaux non désirés (comme un mal de tête) qui surviennent pendant l'étude.

- Ils sont décrits dans ce résumé parce que le médecin de l'étude pense que les effets secondaires étaient liés au médicament expérimental.
- Toutes les personnes participant à cette étude n'ont pas eu tous les effets secondaires.

Les effets secondaires graves et courants qui ont été rapportés par l'une des 254 personnes ayant reçu le RO6874281 en association avec l'atézolizumab dans cette étude sont listés dans les sections suivantes. Les deux personnes du groupe D qui ont été traitées initialement par chimiothérapie puis par le RO6874281 plus atézolizumab n'ont pas été incluses dans cette évaluation de la sécurité.

Effets secondaires graves

Un effet secondaire est considéré comme "grave" s'il met la vie en danger, s'il nécessite des soins hospitaliers ou s'il provoque des problèmes durables.

Au cours de cette étude, environ 1 personne sur 3 (37% ; 95 personnes sur 254) a présenté au moins un effet secondaire grave lié au RO6874281 administré en association avec l'atézolizumab.

148 personnes (58%) sont décédées au cours de l'étude. Parmi elles, 87% (128 personnes sur 148) sont décédées des suites d'un cancer, et 12% (18 personnes sur 148) sont décédées des suites de problèmes de santé qui n'ont pas été considérés comme liés au médicament de l'étude ou qui étaient dus à d'autres causes non liées à la santé. Pour 2 des 148 patients décédés (environ 1%), le médecin de l'étude a pensé que leur décès pouvait être lié au traitement par le RO6874281 et l'atézolizumab.

Au cours de l'étude, environ 7% (19 personnes sur 254) ont décidé d'arrêter de prendre le médicament à l'étude en raison d'effets secondaires.

Effets secondaires les plus courants

Au cours de cette étude, 98% des personnes (248 sur 254 personnes) ont eu un effet secondaire qui n'a pas été considéré comme grave et qui a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

Les effets secondaires les plus fréquents, signalés par au moins 1 personne sur 3 (33%) dans cette étude, sont présentés dans le tableau suivant - il s'agit des effets secondaires les plus fréquents dans tous les groupes de traitement.

| Effets secondaires les plus courants signalés dans cette étude | Pourcentage de personnes de l'étude qui ont eu l'effet secondaire. |
|---|--|
| Fièvre | 80% (204 sur 254) |
| Des lésions du foie, du cœur ou des reins, qui se manifestent par une augmentation du taux sanguin d'une substance appelée "AST". | 39% (99 sur 254) |
| Frissons | 35% (90 sur 254) |
| Faible taux de globules rouges (anémie) | 35% (89 sur 254) |
| Sensation de malaise (nausée) | 35% (89 sur 254) |
| Lésion hépatique - se manifestant par une augmentation du taux sanguin d'une substance appelée « ALT ». | 34% (87 sur 254) |
| Faible niveau d'énergie | 32% (81 sur 254) |
| Sensation de fatigue | 30% (77 sur 254) |

Autres effets secondaires

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

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

Les informations présentées ici proviennent d'une étude unique menée auprès de 256 personnes atteintes de tumeurs solides avancées. Ces résultats ont permis aux chercheurs d'en savoir plus sur la sécurité du RO6874281 administré en association avec l'atézolizumab pour les personnes atteintes de tumeurs solides avancées. L'association RO6874281 plus atézolizumab a montré un profil de sécurité acceptable, similaire aux profils de sécurité connus de chaque médicament individuel. L'étude ayant été interrompue et le nombre de personnes dans chaque groupe étant plus faible que prévu, aucune conclusion n'a pu être tirée quant à l'efficacité du traitement par le RO6874281 et l'atézolizumab chez les personnes atteintes de tumeurs solides avancées.

Aucune étude ne peut à elle seule nous dire tout sur les risques et les avantages d'un médicament ou d'une drogue. Il faut beaucoup de personnes dans de nombreuses études pour découvrir tout ce que nous devons savoir. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux d'autres études portant sur le même médicament.

Cela signifie que vous ne devez pas prendre de décision sur la base de ce seul résumé - consultez toujours votre médecin avant de prendre une quelconque décision concernant votre traitement.

7. D'autres études sont-elles prévues ?

Au moment de la rédaction de ce résumé, aucune autre étude portant sur l'association du RO6874281 et de l'atézolizumab n'est prévue.

8. Où puis-je trouver d'autres informations ?

Vous pouvez trouver de plus amples informations sur cette étude sur les sites web indiqués ci-dessous :

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03386721>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003182-94/results>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/study-to-evaluate-the-therapeutic-activity-of-ro6874281-as-a-com.html>

Qui puis-je contacter si j'ai des questions sur 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/trials/cancer/study-to-evaluate-the-therapeutic-activity-of-ro6874281-as-a-com.html>.

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

- Adressez-vous au médecin de l'étude ou au personnel de l'hôpital ou de la clinique de l'étude.

Si vous avez des questions sur votre propre traitement :

- Adressez-vous au médecin responsable de votre traitement.

Qui a organisé et financé cette étude ?

Cette étude a été organisée et financée par F. Hoffmann-La Roche Ltd, dont le siège se situe à Bâle, en Suisse.

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

Le titre complet de cette étude est : "Une étude de phase II multicentrique, en ouvert, visant à évaluer l'activité thérapeutique du RO6874281, une immunocytokine, consistant en une variante de l'interleukine-2 (IL-2v) ciblant la protéine- α d'activation des fibroblastes (PAF), en association avec l'ATÉZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1), administrés par voie intraveineuse, chez des participants atteints de tumeurs solides avancées et/ou métastatiques".

- Le numéro de protocole de cette étude est : BP40234.
- L'identifiant de ClinicalTrials.gov pour cette étude est : NCT03386721
- Le numéro EudraCT de cette étude est : 2017-003182-94.