

Результаты клинического исследования — краткий

Исследование по изучению эффективности применения препарата RO6874281 в сочетании с атезолизумабом для лечения пациентов с распространенными или распространившимися в другие части организма солидными опухолями, а также безопасности совместного применения этих исследуемых препаратов

Полное название исследования представлено в конце этого краткого обзора.

Информация об этом кратком обзоре

Настоящий документ представляет собой краткий обзор результатов клинического исследования (которое в этом документе называется просто «исследование»), составленный для:

- представителей общественности и
- людей, которые принимали участие в исследовании.

Этот краткий обзор основан на информации, известной на момент его создания (август 2022 г.). В настоящее время может быть известна дополнительная информация.

Исследование началось в феврале 2018 г. и было прекращено в декабре 2021 г., потому что фармацевтическая компания «Рош» (Roche) решила отдать предпочтение разработке других, потенциально более результативных лекарственных препаратов, а не потому, что слишком много людей испытывали вызывающие опасение побочные эффекты, и не потому, что исследуемый препарат был неэффективен.

Ни одно отдельное исследование не может предоставить нам полную информацию о рисках и пользе исследуемого препарата. Чтобы получить всю нужную нам информацию, необходимо провести много исследований с участием множества людей. Результаты этого исследования могут отличаться от результатов других исследований того же самого исследуемого препарата.

- Это означает, что Вам не следует принимать решение на основании только этого краткого обзора — всегда консультируйтесь со своим врачом перед принятием каких-либо решений относительно лечения.

Содержание краткого обзора

1. Общая информация об этом исследовании
2. Кто принимал участие в этом исследовании?
3. Что происходило в ходе исследования?
4. Какие результаты получены в исследовании?
5. Какие были побочные эффекты?
6. Каким образом это исследование помогло науке?
7. Планируется ли проведение других исследований?
8. Где я могу получить дополнительную информацию?

Мы признательны всем, кто принял участие в этом исследовании

Люди, которые принимали участие в исследовании, помогли исследователям ответить на важные вопросы о солидных опухолях, которые были распространенными или распространились в другие части организма, а также об исследуемом препарате.

Основная информация об этом исследовании

- Это исследование проводилось для того, чтобы оценить эффективность применения препарата RO6874281 в сочетании с атезолизумабом у людей с солидными опухолями, которые не подлежат лечению путем хирургического вмешательства или которые распространились в организме.
- Препарат RO6874281 и атезолизумаб — это лекарственные препараты, которые помогают иммунной системе пациентов находить и уничтожать клетки злокачественной опухоли (известны под названием «иммуноотерапевтические препараты»).
- В этом исследовании пациенты получали препарат RO6874281 и атезолизумаб или стандартную химиотерапию.
- В этом исследовании участвовали 256 человек из 15 стран.
- Основной вывод исследования заключался в том, что количество людей со злокачественными новообразованиями, которые уменьшились в размере или исчезли после лечения (частота ответа), зависело от типа раковой опухоли и предшествующего лечения, которое получал человек. Никаких новых проблем, связанных с безопасностью, не обнаружено. Частота ответа была самой высокой у людей с раком шейки матки: при этой опухоли приблизительно у 1 из 4 человек (27 %) наблюдался ответ на лечение комбинацией препарата RO6874281 и атезолизумаба.
- Приблизительно у 37 % участников (95 из 254 человек, получавших только комбинацию препарата RO6874281 и атезолизумаба, без химиотерапии) наблюдались серьезные побочные эффекты, которые были признаны связанными с препаратом RO6874281 и атезолизумабом.
- Приблизительно 7 % участников (19 из 254) прекратили применение комбинации препарата RO6874281 и атезолизумаба вследствие развития побочных эффектов.
- В это исследование не было зачислено столько пациентов, сколько планировалось, поскольку фармацевтическая компания («Рош») приняла решение прекратить проведение исследования. Это решение было принято для того, чтобы отдать предпочтение разработке других, потенциально более результативных лекарственных препаратов, а не потому, что слишком много людей испытывали вызывающие опасение побочные эффекты, и не потому, что исследуемый препарат был неэффективен.

1. Общая информация об этом исследовании

Зачем проводилось это исследование?

Солидные опухоли могут развиваться в легких, тканях головы и шеи, нижней части матки (шейке матки), пищеводе, соединяющем горло с желудком (пищевод), или в другом органе. Существующие лекарственные препараты могут быть очень эффективными в лечении солидных опухолей, но они не всем одинаково хорошо помогают, а у некоторых людей вызывают развитие вызывающих опасение побочных эффектов.

Новые лекарственные препараты необходимы для лечения распространенных солидных опухолей, которые не могут быть удалены путем хирургического вмешательства (так называемые «неоперабельные опухоли»), или опухолей, которые распространились в другие части тела (это называется «метастазы»).

Что представляли собой исследуемые препараты?

В центре внимания в этом исследовании был исследуемый препарат **RO6874281**.

- Препарат RO6874281 называется исследуемым препаратом, поскольку органы здравоохранения еще не одобрили его применение для лечения распространенных и/или метастатических солидных опухолей.
- Исследование было разработано для того, чтобы выяснить, насколько препарат RO6874281 эффективен как потенциальное средство для лечения раковых опухолей (таких как рак легких, рак головы и шеи, рак пищевода и рак шейки матки).
- Препарат RO6874281 похож на разновидность молекул под названием цитокины (произносится как «ци-то-ки-ны»), которые в норме синтезирует организм и которые стимулируют иммунную систему. Такие лекарственные препараты называются «иммунотерапевтическими препаратами».
- Препарат RO6874281 распознает на опухолях структуру под названием «белок активации фибробластов альфа», сокращенно FAP.FAP является компонентом соединительной ткани, который необходим для роста солидных опухолей. Препарат RO6874281 воздействует через иммунные клетки, которые проникают в солидные опухоли.
- Препарат RO6874281 был разработан для применения в сочетании с другими лекарственными препаратами, такими как атезолизумаб, чтобы повысить их эффективность путем усиления иммунного ответа организма, направленного на борьбу с раковыми клетками.

Атезолизумаб (Тецентрик™) — это существующий стандартный лекарственный препарат, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в Соединенных Штатах Америки и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для лечения некоторых типов рака мочевого пузыря, печени, кожи и легких.

- Произносится как «а-те-зо-ли-зу-маб».
- Атезолизумаб — это один из представителей иммунотерапевтических препаратов. Он блокирует белок под названием PD-L1, который может быть обнаружен в некоторых видах раковых опухолей. Белок PD-L1 «скрывает» раковую опухоль от

иммунной системы. Его блокирование дает сигнал иммунной системе атаковать клетки раковой опухоли.

- В этом исследовании изучали применение препарата RO6874281 в сочетании с атезолизумабом.

В одной из частей этого исследования пациенты должны были получать либо комбинацию препарата RO6874281 с атезолизумабом, либо существующие стандартные химиотерапевтические препараты для лечения распространенного или метастатического рака легкого (**гемцитабин** [Гемзар®] или **винорелбин** [Навельбин™]).

- Произносится как «гем-ци-та-бИн».
- Произносится как «ви-но-рел-бИн».
- Гемцитабин и винорелбин действуют, атакуя растущие опухолевые клетки.

Что хотели узнать исследователи?

Исследователи проводили это исследование, чтобы выяснить, эффективно ли применение препарата RO6874281 в комбинации с атезолизумабом; первоначальный план также заключался в том, чтобы определить, насколько эффективна такая комбинация по сравнению со стандартными химиотерапевтическими препаратами у пациентов с раком легких (см. раздел 4 «Какие результаты получены в исследовании?»).

Также они хотели выяснить, насколько безопасно применение препарата RO6874281 в сочетании с атезолизумабом, проверив, у какого количества участников развиваются побочные эффекты, и каков характер этих побочных эффектов при использовании комбинации исследуемых препаратов во время исследования (см. раздел 5 «Какие были побочные эффекты?»).

Основной вопрос, на который хотели ответить исследователи:

Уменьшает ли препарат RO6874281, применяемый в сочетании с атезолизумабом, размер злокачественной опухоли у людей с распространенными солидными опухолями?

Другие вопросы, на которые хотели ответить исследователи:

Как долго препарат RO6874281, применяемый в сочетании с атезолизумабом, предотвращает прогрессирование раковой опухоли у людей с распространенными солидными опухолями?

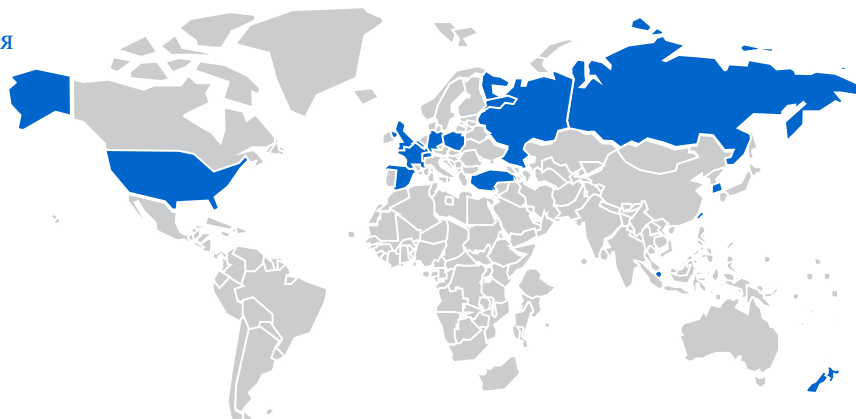
Что это было за исследование?

Это исследование было исследованием фазы 2. Это означает, что до проведения этого исследования и препарат RO6874281, и атезолизумаб изучали у определенного количества людей с солидными опухолями.

Когда и где проводилось исследование?

Исследование проводилось в течение периода с февраля 2018 г. по декабрь 2021 г. Оно проводилось в 42 исследовательских центрах в 15 странах Азии, Европы, Океании и Северной Америки. На карте внизу представлены страны, в которых проводилось исследование.

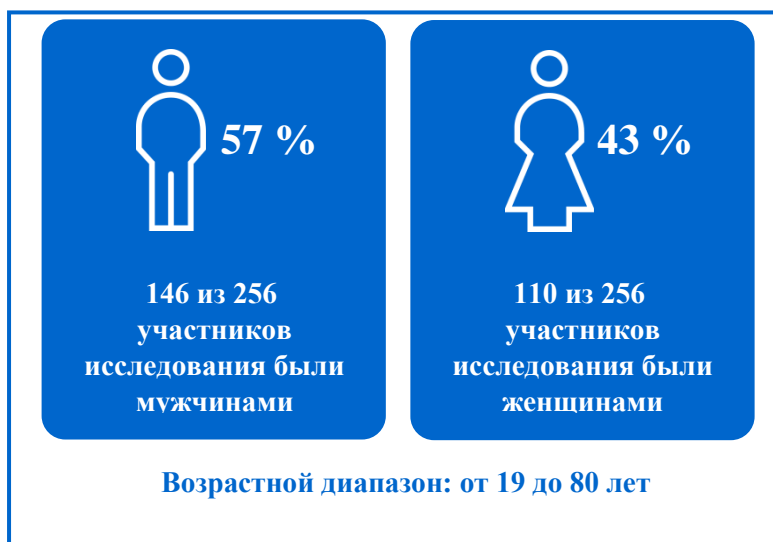
Бельгия
Франция
Германия
Израиль
Республика Корея
Новая Зеландия
Польша
Россия
Сингапур
Испания
Швейцария
Тайвань
Турция
Великобритания
США



2. Кто принимал участие в этом исследовании?

В этом исследовании приняли участие 256 человек с распространенными солидными опухолями. Из этих 256 человек у 95 был рак легких, у 78 — рак головы и шеи, у 35 — рак пищевода и у 48 — рак шейки матки.

Участники исследования были людьми в возрасте от 19 до 80 лет. 146 из 256 человек (57 %) были мужчинами, 110 из 256 человек (43 %) — женщинами.



Для участия в исследовании пациенты должны были соответствовать определенным критериям. Это требовалось для того, чтобы обеспечить максимально возможную безопасность применения исследуемого препарата, и чтобы исследователи могли узнать, насколько исследуемый препарат эффективен у людей с аналогичной историей болезни. Основные критерии, которым должны были соответствовать участники исследования, перечислены ниже.

Чтобы принять участие в исследовании, нужно было соответствовать следующим требованиям:

- Возраст 18 лет или старше;
- Наличие распространенной или метастатической солидной опухоли, диагностированной в соответствии с определенными критериями;
- Предшествующая терапия определенными лекарственными препаратами, на которую опухоль не ответила или после которой произошел рецидив раковой опухоли.

Пациент не мог участвовать в исследовании при выполнении любого из следующих условий:

- Наличие злокачественной опухоли, которая распространилась в головной или спинной мозг и была непролеченной или вызывала симптомы;
- Предшествующая терапия с использованием определенных лекарственных препаратов или методов лечения;
- Наличие некоторых других заболеваний;
- Беременность или период грудного вскармливания.

3. Что происходило в ходе исследования?

Во время исследования пациентов распределяли в группы лечения (группы А–N) в зависимости от типа раковой опухоли и, в некоторых случаях, от типа противоопухолевой терапии, которую они получали в прошлом.

Участники исследования получали препарат RO6874281 в сочетании с атезолизумабом с применением двух разных схем лечения:

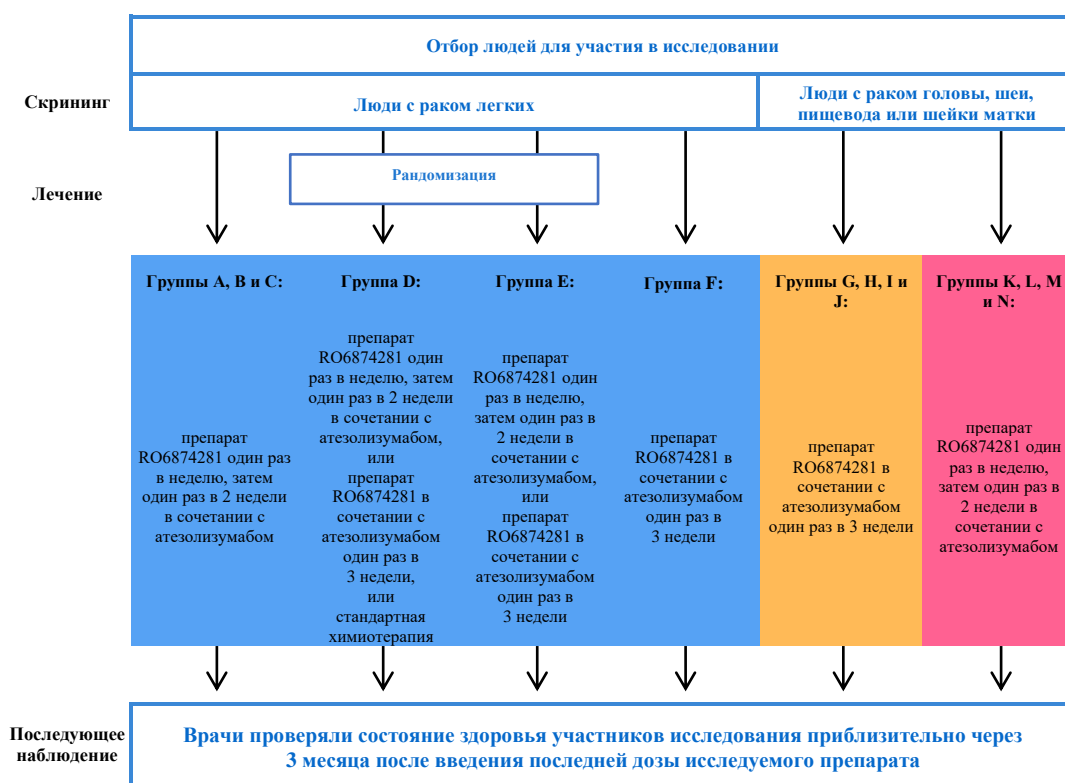
- Введение препарата RO6874281 один раз в неделю плюс введение атезолизумаба один раз в 2 недели на протяжении 4 недель, затем введение препарата RO6874281 с атезолизумабом раз в 2 недели, оба препарата вводили посредством инфузии (в вену); ИЛИ

- Инфузия препарата RO6874281 с атезолизумабом один раз в 3 недели.

Некоторым пациентам в группе D планировалось вводить гемцитабин или винорелбин (стандартная химиотерапия) в виде инфузии в соответствии с местными медицинскими руководствами.

Лечение в группах D и E назначалось случайным образом (это называется «рандомизация»). Это означает, что решение о том, какой исследуемый препарат будут получать участники исследования, принимается случайным образом — как при подбрасывании монеты.

На графике исследования представлены все запланированные этапы и группы лечения в этом исследовании.



Пациенты получали исследуемый препарат до тех пор, пока не начиналось прогрессирование онкологического заболевания, или до прекращения лечения вследствие развития побочных эффектов или по другим причинам.

У некоторых пациентов наблюдался хороший ответ на лечение, и они продолжали получать препарат RO6874281 в сочетании с атезолизумабом (после завершения запланированного курса лечения в рамках исследования), пока лечение приносило им пользу. После того как пациенты завершали применение исследуемого препарата, их просили вернуться в исследовательский центр на визит последующего наблюдения с целью проверки общего состояния здоровья.

Исследование было прекращено, и в него не было зачислено столько людей, сколько планировалось, потому что фармацевтическая компания («Рош») решила отдать предпочтение разработке других, потенциально более результативных лекарственных препаратов, а не потому, что слишком много людей испытывали вызывающие опасение побочные эффекты, и не потому, что исследуемый препарат был неэффективен.

4. Какие результаты получены в исследовании?

Количество людей, получавших лечение в каждой группе до прекращения исследования, было меньше запланированного, поэтому исследователи смогли проверить эффективность исследуемых препаратов только в некоторых группах лечения.

На момент прекращения исследования ни один пациент из групп С и L не получал лечение, а количество пациентов в группе D было слишком небольшим, чтобы оценить эффективность применения препарата RO6874281 в сочетании с атезолизумабом, или чтобы сравнить его эффективность с эффективностью стандартных химиотерапевтических препаратов.

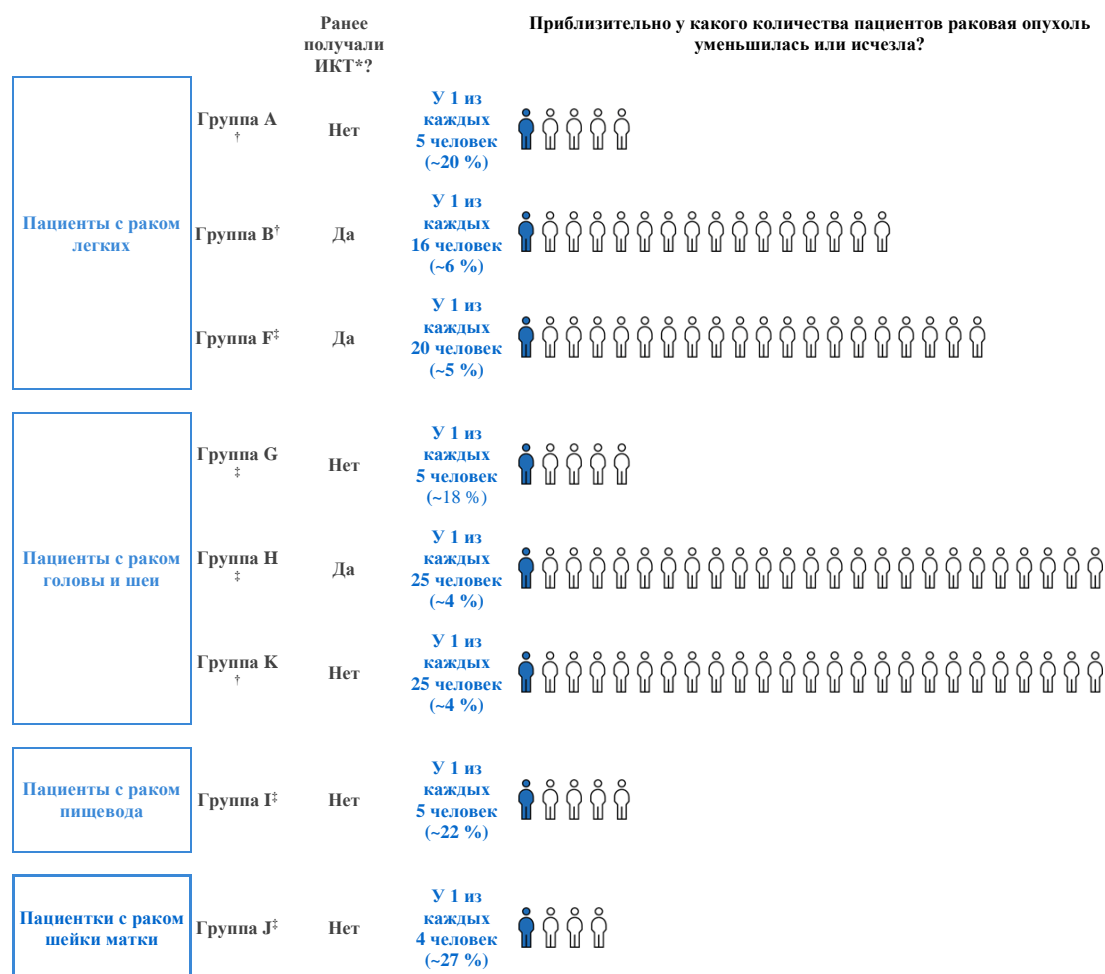
В таблице ниже показано, сколько человек получили лечение в каждой группе, а также указаны типы раковых опухолей и допустимость получения предыдущей терапии препаратами под названием «ингибиторы контрольных точек» для каждой группы лечения.

Название группы	Тип раковой опухоли	Предшествующая терапия препаратом под названием ИКТ (ингибитор контрольных точек)	Схема введения препарата RO6874281 в сочетании с атезолизумабом	Количество пациентов, получивших лечение
A	Рак легкого	Нет	Один раз в неделю, затем один раз в 2 недели	26
B		Да		32
C		Нет	Один раз в неделю, затем один раз в 2 недели ИЛИ Один раз в 3 недели ИЛИ Стандартная химиотерапия*	0
D		Да		3
		Да		5
E		Нет	Один раз в неделю, затем один раз в 2 недели ИЛИ Один раз в 3 недели	2
				3
F		Да	Один раз в 3 недели	22
G		Нет		23
H		Да		30
I	Рак пищевода	33		
J	Рак шейки матки	Нет	47	
K	Рак головы и шеи		Один раз в неделю, затем один раз в 2 недели	25
L	Рак головы и шеи	Да		0
M	Рак пищевода	Да или нет	2	
N	Рак шейки матки		1	

* Гемцитабин или винорелбин; эти два пациента получали препарат RO6874281 и атезолизумаб после завершения химиотерапии.

Вопрос 1. Уменьшает ли препарат RO6874281, применяемый в сочетании с атезолизумабом, размер злокачественной опухоли у людей с распространенными солидными опухолями?

Исследователи определяли, у какого количества пациентов раковая опухоль уменьшилась или исчезла после лечения («частота объективного ответа»). Результаты представлены на рисунке ниже. В целом, на лечение ответили от приблизительно 1 из 4 до приблизительно 1 из 25 человек, в зависимости от типа злокачественного новообразования и предшествующего лечения.



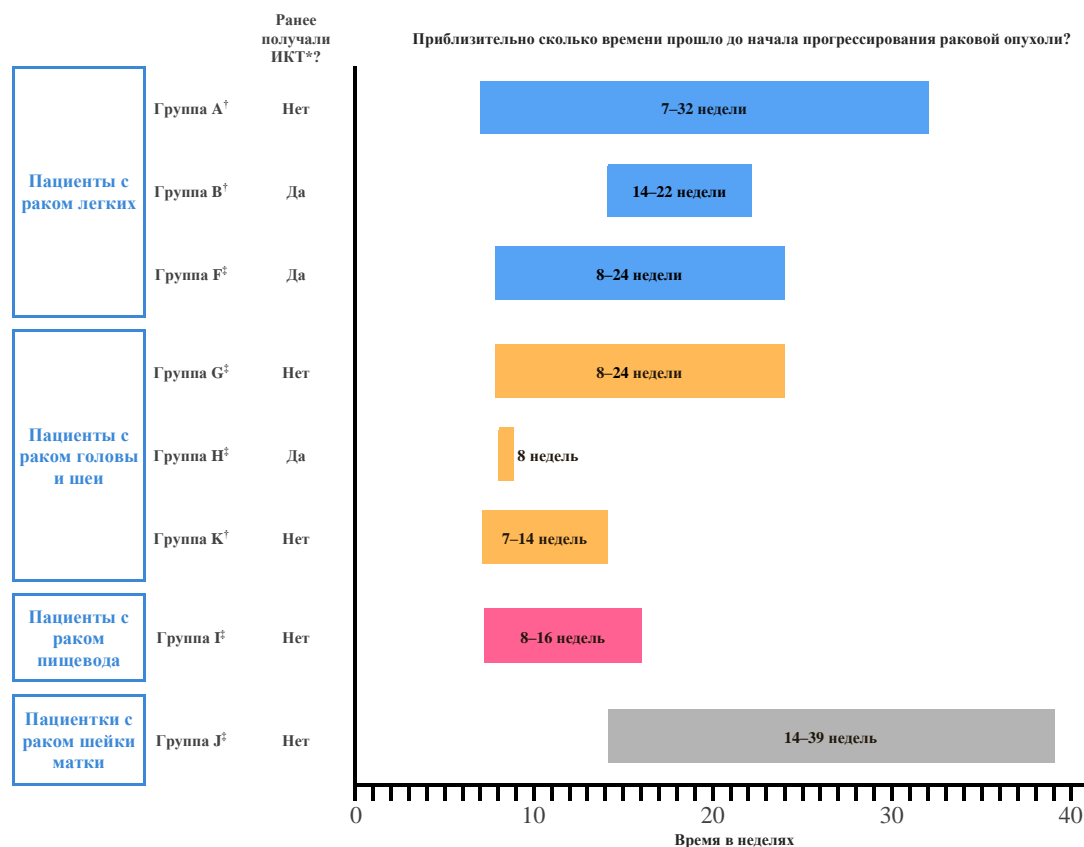
* ИКТ — ингибитор контрольных точек (тип лекарственного препарата).

[†] Препарат RO6874281 в сочетании с атезолизумабом один раз в неделю, затем один раз в 2 недели.

[‡] Препарат RO6874281 в сочетании с атезолизумабом один раз в 3 недели.

Вопрос 2. Как долго препарат RO6874281, применяемый в сочетании с атезолизумабом, предотвращает прогрессирование раковой опухоли у людей с распространенными солидными опухолями?

Исследователи определяли, сколько времени прошло от начала исследования до начала прогрессирования онкологического заболевания (показатель, известный как «выживаемость без прогрессирования заболевания»). Результаты представлены на рисунке ниже. Указанное количество недель отражает самый короткий и самый продолжительный период выживаемости без прогрессирования заболевания, наблюдавшийся у большинства участников (95 %) в каждой группе. По данным анализа всех групп в этом исследовании продолжительность самого короткого периода до начала прогрессирования раковой опухоли составила 7–14 недель. Также по данным анализа всех групп продолжительность самого длинного периода до начала прогрессирования раковой опухоли составила 14–39 недель.



Самый короткий и самый длительный период выживаемости в группе H составил 8 недель.

* ИКТ — ингибитор контрольных точек (тип лекарственного препарата).

[†] Препарат RO6874281 в сочетании с атезолизумабом один раз в неделю, затем один раз в 2 недели.

[‡] Препарат RO6874281 в сочетании с атезолизумабом один раз в 3 недели.

В этом разделе представлены только основные результаты исследования. Информацию об остальных результатах можно найти на веб-сайтах, указанных в конце этого краткого обзора (см. раздел 8).

5. Какие были побочные эффекты?

Побочные эффекты (также называемые «нежелательными реакциями») — это нежелательные проблемы медицинского характера (например, головная боль), которые возникают во время исследования.

- Они описаны в этом кратком обзоре, поскольку врач-исследователь считает, что эти побочные эффекты были связаны с исследуемым препаратом.
- Не у всех участников этого исследования наблюдались все побочные эффекты.

В следующих разделах перечислены серьезные и частые побочные эффекты, зарегистрированные хотя бы у одного из 254 пациентов, получавших препарат RO6874281 в сочетании с атезолизумабом в этом исследовании. Два пациента в группе D, которые сначала получали химиотерапию, а затем перешли на препарат RO6874281 в сочетании с атезолизумабом, не были включены в эту оценку безопасности.

Серьезные побочные эффекты

Побочный эффект считается «серьезным», если он представляет угрозу для жизни, требует госпитализации или вызывает долгосрочные проблемы.

Во время этого исследования приблизительно у 1 из каждых 3 человек (37 %; 95 из 254 человек) был зарегистрирован как минимум один серьезный побочный эффект, связанный с применением препарата RO6874281 в сочетании с атезолизумабом.

В ходе исследования умерли 148 человек (58 %). Из них 87 % (128 из 148 пациентов) умерли от злокачественного новообразования, а 12 % (18 из 148 пациентов) — от проблем со здоровьем, которые не считались связанными с исследуемым препаратом, или по другим, немедицинским, причинам. В 2 из 148 случаев смерти (приблизительно 1 %) врач-исследователь посчитал, что смерть могла быть связана с лечением препаратом RO6874281 в сочетании с атезолизумабом.

Во время исследования приблизительно 7 % (19 из 254 пациентов) приняли решение прекратить применение исследуемого препарата вследствие развития побочных эффектов.

Наиболее частые побочные эффекты

Во время этого исследования у 98 % пациентов (248 из 254 человек) наблюдался побочный эффект, который не считался серьезным, но считался связанным с исследуемым лечением.

Наиболее частые побочные эффекты, о которых сообщалось как минимум у 1 из каждых 3 участников (33 %) этого исследования, представлены в следующей таблице — это наиболее частые побочные эффекты по данным анализа всех групп лечения.

Наиболее частые побочные эффекты, зарегистрированные в этом исследовании	Процентная доля участников исследования, у которых развился побочный эффект
Лихорадка	80 % (204 из 254)
Поражение печени, сердца или почек — проявляется повышенными уровнями вещества под названием «АСТ» в крови	39 % (99 из 254)
Озноб	35 % (90 из 254)
Низкий уровень эритроцитов (анемия)	35 % (89 из 254)
Ощущение дурноты (тошнота)	35 % (89 из 254)
Поражение печени — проявляется повышенными уровнями вещества под названием «АЛТ» в крови	34 % (87 из 254)
Упадок сил	32 % (81 из 254)
Чувство усталости (утомляемость)	30 % (77 из 254)

Другие побочные эффекты

Информацию о других побочных эффектах (не указанных в разделах выше) можно найти на веб-сайтах, перечисленных в конце этого краткого обзора — см. раздел 8.

6. Каким образом это исследование помогло науке?

Представленная здесь информация получена в одном исследовании с участием 256 человек с распространенными солидными опухолями. Эти результаты помогли исследователям больше узнать о безопасности препарата RO6874281, применяемого в сочетании с атезолизумабом, у людей с распространенными солидными опухолями. Комбинация препарата RO6874281 с атезолизумабом продемонстрировала приемлемый профиль безопасности, аналогичный известным профилям безопасности каждого из этих препаратов. Поскольку исследование было прекращено досрочно, а количество участников в каждой группе было меньше запланированного, не было возможности сделать выводы об эффективности применения препарата RO6874281 в сочетании с атезолизумабом для лечения людей с распространенными солидными опухолями.

Ни одно отдельное исследование не может предоставить нам полную информацию о рисках и преимуществах лекарственного препарата. Чтобы получить всю нужную нам информацию, необходимо провести много исследований с участием множества людей. Результаты этого исследования могут отличаться от результатов других исследований того же самого препарата.

Это означает, что Вам не следует принимать решение на основании только этого краткого обзора — всегда консультируйтесь со своим врачом перед принятием каких-либо решений относительно лечения.

7. Планируется ли проведение других исследований?

На момент составления этого краткого обзора проведение дополнительных исследований комбинации препарата RO6874281 с атезолизумабом не планировалось.

8. Где я могу получить дополнительную информацию?

Дополнительную информацию об этом исследовании можно найти на веб-сайтах, перечисленных ниже:

- <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>

К кому я могу обратиться, если у меня возникнут вопросы относительно этого исследования?

Если после прочтения этого краткого обзора у Вас возникнут дополнительные вопросы:

- Посетите платформу ForPatients и заполните форму для связи — <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/study-to-evaluate-the-therapeutic-activity-of-ro6874281-as-a-com.html>

- Свяжитесь с представителем местного офиса компании «Рош».

Если Вы участвовали в этом исследовании, и у Вас возникли какие-то вопросы касательно его результатов:

- Поговорите с врачом-исследователем или персоналом больницы или клиники, в которой проводилось исследование.

Если у Вас есть вопросы относительно Вашего лечения:

- Поговорите с врачом, ответственным за Ваше лечение.

Кто организовал и оплатил это исследование?

Это исследование было организовано и оплачено компанией «Ф. Хоффманн — Ля Рош Лтд.» (F. Hoffmann-La Roche Ltd), главный офис которой расположен в г. Базель, Швейцария.

Полное название исследования и другая идентифицирующая информация

Полное название этого исследования: «открытое многоцентровое исследование фазы II для оценки терапевтической активности препарата Ro6874281 — иммуноцитокина, содержащего вариант интерлейкина-2 (IL-2V), действие которого направлено на белок активации фибробластов альфа (FAP), — при внутривенном введении в сочетании с атезолизумабом (антитело к PD-L1) у участников с распространенными и/или метастатическими солидными опухолями».

- Номер протокола этого исследования: BP40234.
- Идентификатор этого исследования на веб-сайте ClinicalTrials.gov: NCT03386721.
- Номер EudraCT для этого исследования: 2017-003182-94.

