

Результаты клинического исследования – краткое описание для лиц, не являющихся медицинскими работниками

Исследование, проводимое для изучения эффективности препарата RO6874281 с атезолизумабом в лечении распространённых солидных опухолей и безопасности этой экспериментальной комбинации препаратов

Полное название исследования приведено в конце данного краткого описания.

Об этом кратком описании

Данное краткое описание результатов клинического исследования (далее по тексту в этом документе обозначается термином «исследование») предназначено для:

- Представителей общественности, а также
- Лиц, принимавших участие в исследовании.

Данное краткое описание основано на информации, известной к моменту его составления (в августе 2022 года). На данный момент может быть известна дополнительная информация.

Это исследование было начато в феврале 2018 года и было прекращено в декабре 2021 года, поскольку компания "Рош", являющаяся производителем препарата, приняла решение о смене приоритетов в пользу разработки других, потенциально более значимых препаратов, а также поскольку у слишком большого числа пациентов имели место побочные эффекты, вызывающие беспокойство, либо поскольку экспериментальный препарат оказался неэффективным.

Ни одно исследование само по себе по отдельности не может дать исчерпывающую информацию о рисках и пользе применения препарата. Чтобы получить всю необходимую информацию о новом исследуемом препарате, требуется участие множества людей во многих исследованиях. Результаты этого исследования могут отличаться от результатов других исследований того же самого препарата.

Это означает, что Вам не следует принимать свои решения, основываясь лишь на этом кратком описании – перед принятием каких-либо решений о проводимом

- Вам лечении, Вам обязательно следует обсудить это со своим врачом.

Содержание данного краткого описания

1. Общая информация об этом исследовании
2. Кто принимал участие в этом исследовании?
3. Что происходило во время исследования?
4. Каковы были результаты этого исследования?
5. В чем заключались побочные эффекты?
6. Какой вклад вносит это исследование в науку?
7. Планируются ли другие исследования?
8. Где можно получить дополнительную информацию?

Благодарим всех тех, кто принимал участие в этом исследовании

Люди, принимавшие участие в исследовании, помогли исследователям ответить на важные вопросы о распространённых солидных опухолях и об экспериментальном препарате.

Основная информация об этом исследовании

- Это исследование проводилось для изучения того, эффективна ли комбинация препарата RO6874281 с атезолизумабом у пациентов с солидными опухолями, не поддающимися хирургическому лечению или распространившимися по организму.
- RO6874281 и атезолизумаб – препараты, помогающие иммунной системе находить опухолевые клетки и бороться с ними (обозначаются термином «иммунотерапия»).
- В этом исследовании пациенты получали RO6874281 и атезолизумаб либо стандартную химиотерапию.
- В этом исследовании участвовали 256 человек в 15 странах.
- Основные результаты заключались в следующем: количество пациентов, у которых опухолевые очаги уменьшились или исчезли после лечения (частота ответов), зависело от типа опухолей и от предшествующего лечения, которое получал конкретный пациент. Новых опасений со стороны безопасности выявлено не было. Частота ответов была наиболее высока при опухолях шейки матки: примерно 1 из 4 человек (27%) отвечал на терапию препаратом RO6874281 и атезолизумабом.
- Примерно у 37% человек (95 из 254 человек, получавших только RO6874281 и атезолизумаб без химиотерапии) имели место побочные эффекты, которые были расценены как связанные с препаратом RO6874281 и атезолизумабом.
- Примерно у 7% человек (19 из 254) терапия препаратом RO6874281 и атезолизумабом была отменена вследствие побочных эффектов.
- В этом исследовании участвовало не столь много пациентов, как планировалось, поскольку компания, производящая препарат («Рош»), приняла решение о прекращении исследования. Это решение было принято в рамках смены приоритетов в пользу разработки других, потенциально более значимых препаратов, а также поскольку у слишком большого числа пациентов имели место побочные эффекты, вызывающие беспокойство, либо поскольку экспериментальный препарат оказался неэффективным.

1 Общая информация об этом исследовании

С какой целью проводилось это исследование?

Источником развития солидных опухолей могут являться лёгкие, голова и шея, нижние отделы матки (шейка матки), пищевод, соединяющий глотку с желудком, как и другие органы. Современные препараты могут обладать очень высокой эффективностью в отношении солидных опухолей, но они хорошо действуют не у всех пациентов, а у некоторых развиваются побочные эффекты, вызывающие опасения.

Существует необходимость в разработке новых препаратов для лечения распространённых солидных опухолей, не поддающихся хирургическому лечению (они также обозначаются термином «нерезектабельные опухоли»), или опухолей, распространившихся в другие части тела (этот процесс называется «метастазированием»).

Какие исследуемые препараты использовались?

В этом исследовании в первую очередь изучался экспериментальный препарат под названием **RO6874281**.

- RO6874281 называется экспериментальным препаратом, поскольку регуляторными органами здравоохранения он не зарегистрирован для лечения распространённых и/или метастатических солидных опухолей.
- Задача этого исследования заключалась в том, чтобы оценить эффективность препарата RO6874281 в качестве возможного метода лечения опухолей (таких как опухоли лёгкого, головы и шеи, пищевода и шейки матки).
- RO6874281 схож с молекулой, которая вырабатывается в организме в естественных условиях и называется цитокином (произносится «ци-то-кин»), роль которой заключается в стимуляции иммунной системы. Такой тип препарата обозначается как «иммунотерапевтический».
- RO6874281 распознаёт структуру в опухолях, известную под названием FAP (это сокращение соответствует белку активации фибробластов альфа). FAP является компонентом соединительной ткани, необходимым для роста солидных опухолей. RO6874281 обеспечивает доставку иммунотерапии к иммунным клеткам, инфильтрирующим солидные опухоли.
- RO6874281 разработан для применения в комбинации с другими препаратами, такими как атезолизумаб, с целью повышения их эффективности путём усиления иммунных ответов организма для борьбы с опухолевыми клетками.

Атезолизумаб (Тецентрик™) – уже существующий стандартный препарат, зарегистрированный Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для лечения некоторых типов опухолей мочевого пузыря, печени, кожи и лёгкого.

- Это название произносится «а-те-зо-ли-зу-маб».
- Атезолизумаб представляет собой иммунотерапевтический препарат. Он блокирует белок под названием PD-L1, который встречается в некоторых опухолях. PD-L1 позволяет опухолевым клеткам «прятаться» от воздействия иммунной системы. Его блокада даёт сигнал иммунной системе организма атаковать опухолевые клетки.
- RO6874281 в этом исследовании изучался в комбинации с атезолизумабом.

В одной из частей этого исследования пациенты получали либо RO6874281 с атезолизумабом, либо уже существующие химиотерапевтические препараты, которые являются стандартными в лечении распространённых или метастатических опухолей (гемцитабин [Гемзар®] или винорелбин [Навельбин™]).

- Гемцитабин произносится «гем-ци-та-бин».
- Винорелбин произносится «ви-но-рел-бин».
- Гемцитабин и винорелбин непосредственно воздействуют на растущие опухолевые клетки.

Что хотели выяснить исследователи?

Это исследование проводилось для того, чтобы выяснить, эффективен ли препарат RO6874281 в комбинации с атезолизумабом; кроме того, первоначальным планом предполагалось изучение эффективности этой комбинации по сравнению со стандартными химиотерапевтическими препаратами у пациентов с опухолями лёгкого (см. раздел 4 «Каковы были результаты этого исследования?»).

Исследователи также планировали изучить безопасность комбинации препарата RO6874281 с атезолизумабом – оценив число пациентов, у которых развивались побочные эффекты, а также характер побочных эффектов, при применении экспериментальной комбинации препаратов во время этого исследования (см. раздел 5 «В чем заключались побочные эффекты?»).

Основной вопрос, на который желали ответить исследователи, был следующим:

Позволяет ли применение препарата RO6874281 в комбинации с атезолизумабом уменьшить размер опухолевых очагов у пациентов с распространёнными солидными опухолями?

Прочие вопросы, ответы на которые хотели получить исследователи, включали следующие:

На протяжении какого времени препарат RO6874281 в комбинации с атезолизумабом предотвращал дальнейшее ухудшение течения заболевания у пациентов с распространёнными солидными опухолями?

В чем заключались особенности этого исследования?

Это исследование соответствовало «II фазе» разработки. Это означает, что как RO6874281, так и атезолизумаб, ранее уже изучались у некоторого числа пациентов с солидными опухолями ещё до начала этого исследования.

Когда и где проводилось исследование?

Это исследование проводилось с февраля 2018 года по декабрь 2021 года.

Это исследование проводилось в 42 исследовательских центрах, расположенных в 15 странах на территориях Азии, Европы, Океании и Северной Америки. На карте ниже изображены страны, в которых проводилось это исследование.

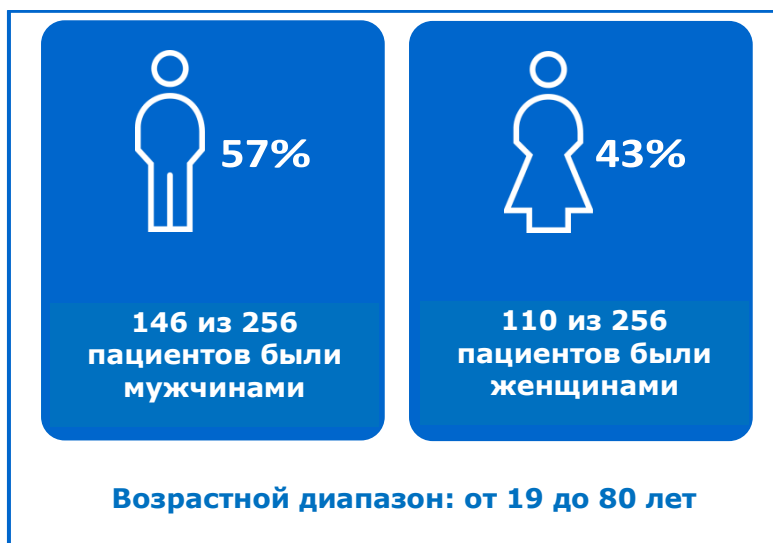
Бельгия
Франция
Германия
Израиль
Южная Корея
Новая Зеландия
Польша
Россия
Сингапур
Испания
Швейцария
Тайвань
Турция
Великобритания
США



2 Кто принимал участие в этом исследовании?

В этом исследовании принимали участие 256 пациентов с распространёнными солидными опухолями. Из этих 256 пациентов у 95 имелись опухоли лёгкого, у 78 – опухоли головы и шеи, у 35 – опухоли пищевода, а у 48 – опухоли шейки матки.

В этом исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 19 до 80 лет. 146 из 256 пациентов (57%) были мужчинами, а 110 из 256 (43%) были женщинами.



Для участия в этом исследовании пациенты должны были соответствовать определённым критериям. Задача этого требования состояла в том, чтобы обеспечить максимально безопасное применение исследуемого препарата, а также предоставить исследователям возможность оценить, как действовал исследуемый препарат у пациентов со схожим анамнезом. Основные критерии, которые должны были иметься у пациентов, перечислены ниже.

Пациенты могли принять участие в этом исследовании при соответствии следующим условиям:

- Возраст старше 18 лет.
- Диагноз распространённых или метастатических солидных опухолей, согласно определённым критериям.

- Предшествующее применение определённых препаратов, в отсутствие ответа или с рецидивированием опухоли на этой терапии.

Пациенты не могли принять участие в этом исследовании, если у них имелись следующие критерии:

- Опухоль распространилась в головной или спинной мозг, в отсутствие лечения, либо если это привело к соответствующей симптоматике.
- Ранее применялись определённые препараты или виды терапии.
- Имелись определённые медицинские состояния.
- Пациентка была беременна или кормила грудью.

3 Что происходило во время исследования?

Во время этого исследования пациенты были разделены по терапевтическим группам (группы с А по N), в зависимости от типа имеющихся опухолей, а в некоторых случаях – также и в зависимости от вида лечения, ранее проводившегося по поводу имеющихся у них опухолей.

В этом исследовании пациенты получали RO6874281 с атезолизумабом по двум различным схемам терапии, а именно:

- RO6874281 раз в неделю в комбинации с атезолизумабом раз в 2 недели на протяжении 4 недель, далее - RO6874281 в комбинации с атезолизумабом раз в 2 недели, оба препарата – в виде инфузии (внутривенно)

ИЛИ

- RO6874281 с атезолизумабом в виде инфузии раз в 3 недели.

У некоторых пациентов в группе D планировалось применение гемцитабина или винорелбина (стандартной химиотерапии) в виде инфузий, согласно локальным руководствам по проведению лекарственной терапии.

Пациенты в группах D и E отбирались для проведения терапии случайным образом (этот процесс называется «рандомизацией»). Это означает, что решение о том, какие именно исследуемые препараты пациенты должны были получать в этом исследовании, принималось случайным образом – как при подбрасывании монеты.

На схеме ниже изображены все планируемые стадии и терапевтические группы в этом исследовании.



Пациенты получали исследуемый препарат вплоть до начала ухудшения течения их заболевания, либо до отмены лечения вследствие побочных эффектов или по иным причинам.

У некоторых пациентов был достигнут хороший ответ на лечение, и они продолжали получать комбинацию препарата RO6874281 с атезолизумабом (уже после завершения курса лечения, запланированного в этом исследовании) до тех пор, пока лечение продолжало приносить им пользу.

После завершения исследуемой терапии пациентов просили повторно посетить исследовательский центр для проведения визита наблюдения – с целью контроля за их общим состоянием здоровья.

Это исследование было прекращено и в него не было включено столько пациентов, сколько планировалось, поскольку компания ("Рош"), являющаяся производителем препарата, приняла решение о смене приоритетов в пользу разработки других, потенциально более значимых препаратов, а также поскольку у слишком большого числа пациентов имели место побочные эффекты, вызывающие беспокойство, либо поскольку экспериментальный препарат оказался неэффективным.

4 Каковы были результаты этого исследования?

Число пациентов, получавших тот или иной вид терапии в каждой группе до того, как исследование было прекращено, оказалось меньше ожидаемого – поэтому исследователям удалось оценить эффективность исследуемых препаратов лишь в некоторых терапевтических группах.

В группах С и L к моменту прекращения исследования не было пациентов, получивших терапию, а число пациентов в группе D оказалось слишком небольшим для того, чтобы оценить эффективность комбинации препарата RO6874281 с атезолизумабом или сравнить её с эффективностью стандартной химиотерапии.

В таблице ниже представлена информация о том, сколько пациентов получили терапию в каждой группе, какие типы опухолей у них были, и допускалась ли в той или иной

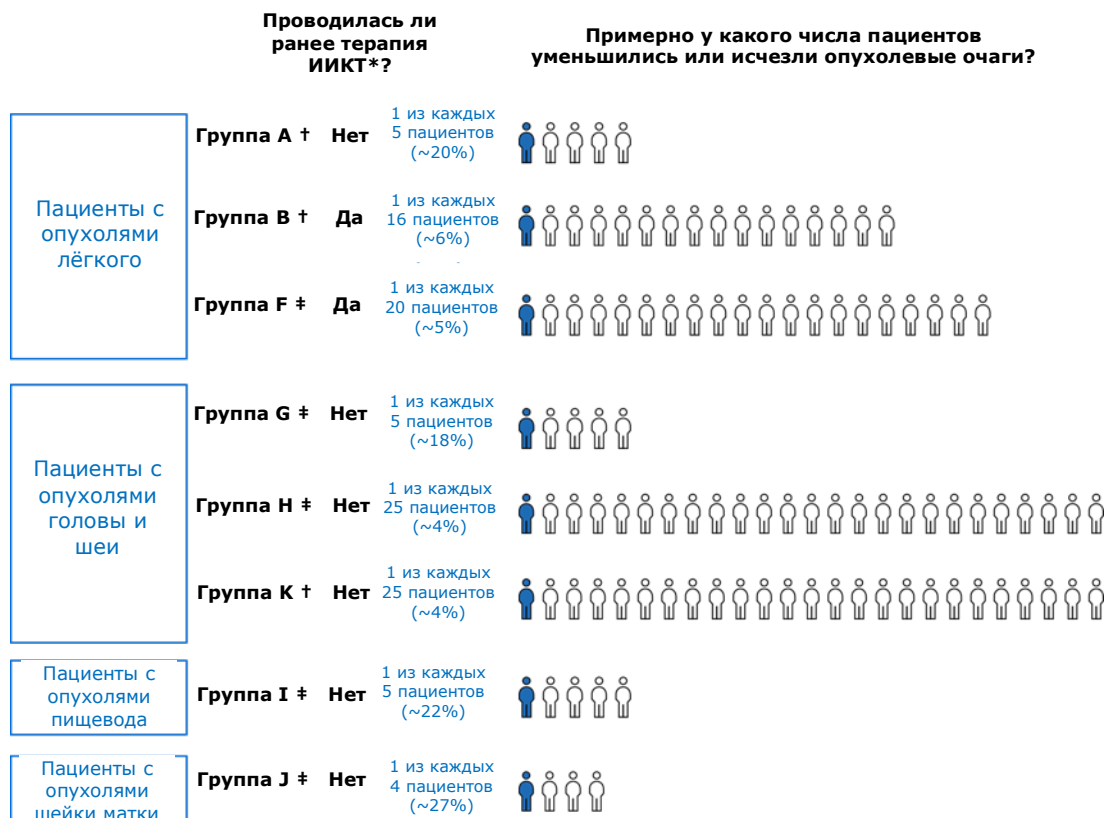
группе предшествующая терапия определёнными препаратами (известными как «ингибиторы иммунных контрольных точек»).

Название группы	Тип опухолей	Предшествующая терапия препаратами под названием «ингибиторы иммунных контрольных точек»	Схема применения препарата RO6874281 в комбинации с атезолизумабом	Число пациентов, получивших терапию	
A	Опухоли лёгкого	Нет	Еженедельно, далее - раз в 2 недели	26	
B		Да		32	
C		Нет		0	
D		Да	Еженедельно, далее - раз в 2 недели ЛИБО Раз в 3 недели ЛИБО	3	
				5	
				Стандартная химиотерапия*	2
E		Нет	Еженедельно, далее - раз в 2 недели ЛИБО Раз в 3 недели	3	
				2	
F		Опухоли головы и шеи	Да	Раз в 3 недели	22
G			Нет		23
H	Да		30		
I	Нет		Раз в 3 недели		33
J		47			
K		Опухоли головы и шеи		Да	25
L	0				
M	Опухоли пищевода	Либо «да», либо «нет»	Еженедельно, далее - раз в 2 недели	2	
N	Опухоли шейки матки			1	

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

Вопрос 1: Позволяет ли применение препарата RO6874281 в комбинации с атезолизумабом уменьшить размер опухолевых очагов у пациентов с распространёнными солидными опухолями?

Исследователи оценили число пациентов, у которых произошло уменьшение или исчезновение опухолевых очагов после терапии (что обозначается термином «частота объективных ответов»). Результаты представлены на рисунке ниже. В целом, число пациентов, ответивших на терапию, составляло от примерно 1 из 4 до примерно 1 из 25, в зависимости от типа опухоли и в зависимости от того, какое лечение проводилось ранее.



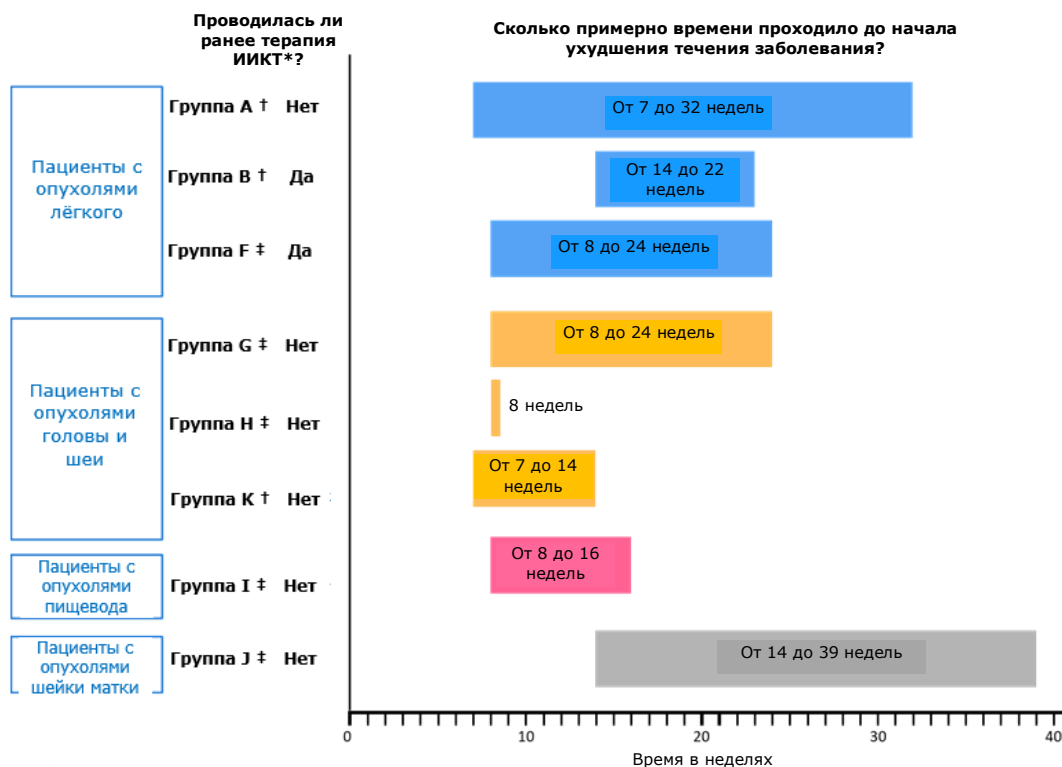
* ИИКТ = ингибитор иммунных контрольных точек (класс препаратов).

† RO6874281 в комбинации с атезолизумабом еженедельно, а далее – раз в 2 недели.

‡ RO6874281 в комбинации с атезолизумабом раз в 3 недели.

Вопрос 2: На протяжении какого времени препарат RO6874281 в комбинации с атезолизумабом предотвращал дальнейшее ухудшение течения заболевания у пациентов с распространёнными солидными опухолями?

Исследователи оценивали, сколько времени проходило с момента начала лечения до начала ухудшения течения заболевания (этот параметр называется «выживаемость без прогрессирования»). Результаты представлены на рисунке ниже. Представлено наименьшее и наибольшее число недель, соответствующее выживаемости без прогрессирования, у большинства пациентов (95%) в каждой группе. Во всех группах этого исследования наименьший интервал перед началом ухудшения течения заболевания, составлял от 7 до 14 недель. Наибольший интервал до начала ухудшения течения заболевания во всех группах составлял от 14 до 39 недель.



Как наименьший, так и наибольший интервал времени в группе H составил 8 недель.

* ИИКТ = ингибитор иммунных контрольных точек (класс препаратов).

† RO6874281 в комбинации с атезолизумабом еженедельно, а далее – раз в 2 недели.

‡ RO6874281 в комбинации с атезолизумабом раз в 3 недели.

В этом разделе представлены лишь важнейшие результаты этого исследования. Вы можете найти информацию обо всех прочих результатах на веб-сайтах, приводимых в конце данного краткого описания (см. раздел 8).

5 В чем заключались побочные эффекты?

Побочные эффекты (известные также как «нежелательные реакции») – нежелательные проблемы медицинского характера (например, головная боль), которые могут развиваться во время исследования.

- Они включены в это краткое описание, поскольку врач-исследователь считает, что эти побочные эффекты были связаны с экспериментальным препаратом.
- Не у всех участников этого исследования развивались все побочные эффекты.

В разделах ниже изложены серьёзные и распространённые побочные эффекты, отмечавшиеся у кого-либо из 254 человек, получавших RO6874281 в комбинации с атезолизумабом в рамках этого исследования. Два участника в группе D, первоначально получавшие химиотерапию, а далее – комбинацию препарата RO6874281 с атезолизумабом, не включены в эту оценку безопасности.

Серьёзные побочные эффекты

Побочный эффект считается «серьёзным», если он представляет угрозу для жизни, если по его поводу требуется госпитализация, либо если он вызывает длительные нарушения.

Во время этого исследования примерно у 1 из каждых 3 участников (37%; 95 из 254 человек) имел место по крайней мере один серьёзный побочный эффект, связанный с препаратом RO6874281 в комбинации с атезолизумабом.

Во время этого исследования умерли 148 человек (58%). Из них 87% (128 из 148 человек) умерли вследствие основного заболевания, а 12% (18 из 148 человек) умерли вследствие проблем со здоровьем, которые не были расценены в качестве связанных с исследуемым препаратом, либо вследствие других причин не медицинского характера. В 2 случаях смертельных исходов из 148 (примерно 1%) врач-исследователь счёл, что смерть могла быть связана с комбинированной терапией препаратом RO6874281 и атезолизумабом.

Во время этого исследования примерно 7% (19 из 254 человек) участников приняли решение о прекращении терапии исследуемым препаратом вследствие побочных эффектов.

Наиболее распространённые побочные эффекты

Во время этого исследования у 98% участников (248 из 254 человек) имелись побочные эффекты, не расцененные в качестве серьёзных и сочтённые связанными с исследуемой терапией.

Наиболее распространённые побочные эффекты, отмечавшиеся по крайней мере у 1 из каждых 3 человек (33%) в этом исследовании представлены в таблице ниже – это наиболее частые побочные эффекты, отмечавшиеся во всех терапевтических группах.

Наиболее распространённые побочные эффекты, отмечавшиеся в этом исследовании	Процент участников этого исследования, у которых имелся соответствующий побочный эффект
Лихорадка	80% (204 из 254)
Повреждение печени, сердца или почек – о чём говорило повышение уровней определённых вещества в крови	39% (99 из 254)
Озноб	35% (90 из 254)
Снижение уровней эритроцитов (анемия)	35% (89 из 254)
Тошнота	35% (89 из 254)
Повреждение печени – о чём говорило повышение уровней вещества под названием «АСТ» в крови	34% (87 из 254)
Упадок сил	32% (81 из 254)
Ощущение усталости (утомляемость)	30% (77 из 254)

Прочие побочные эффекты

Информацию о других побочных эффектах (не изложенных в разделе выше) можно найти на веб-сайтах, перечисленных в конце данного краткого описания – см. раздел 8.

6 Какой вклад вносит это исследование в науку?

Информация, изложенная в данном кратком описании, основана на одном исследовании с участием 256 человек с распространёнными солидными опухолями. Эти результаты помогли учёным узнать больше о безопасности препарата RO6874281 при его применении в комбинации с атезолизумабом у пациентов с распространёнными солидными опухолями. Продемонстрирован приемлемый профиль безопасности комбинации препарата RO6874281 с атезолизумабом, схожий с уже известными профилями безопасности каждого из препаратов по отдельности. Поскольку это исследование было прекращено, а число участников в каждой группе оказалось меньше запланированного, не представляется возможным сделать какой-либо вывод об эффективности терапии препаратом RO6874281 и атезолизумабом у пациентов с распространёнными солидными опухолями.

Ни одно исследование само по себе по отдельности не может дать исчерпывающую информацию о рисках и пользе применения препарата. Чтобы получить всю необходимую информацию о новом исследуемом препарате, требуется участие множества людей во многих исследованиях. Результаты этого исследования могут отличаться от результатов других исследований того же самого препарата.

Это означает, что вам не следует принимать свои решения, основываясь лишь на этом кратком описании – перед принятием каких-либо решений о проводимом Вам лечении, Вам обязательно следует обсудить это со своим врачом.

7 Планируются ли другие исследования?

На момент составления данного краткого описания проведение дальнейших исследований комбинации препарата RO6874281 с атезолизумабом не планируется.

8 Где можно получить дополнительную информацию?

Более подробная информация об этом исследовании размещена 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 в случае вопросов по этому исследованию?

Если после изучения данного краткого описания у Вас возникнут дополнительные вопросы:

- Посетите платформу ForPatients («Для пациентов») и заполните контактную форму – <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/study-to-evaluate-the-therapeutic-activity-of-ro6874281-as-a-com.html>
- Свяжитесь с контактным лицом в местном представительстве компании "Рош".

Если Вы принимали участие в этом исследовании и у Вас имеются какие-либо вопросы о его результатах:

- Поговорите с врачом-исследователем или с сотрудниками исследовательского центра в лечебном учреждении.

Если у Вас возникнут вопросы о лечении, проводимом лично Вам:

- Обсудите их с врачом, отвечающим за Ваше лечение.

Кто организовывал исследование и оплачивал его проведение?

Это исследование было организовано и оплачивалось компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», штаб-квартира которой расположена в г. Базель, Швейцария.

Полное название исследования и прочая идентифицирующая информация

Полное название этого исследования, следующее: «Открытое, многоцентровое исследование фазы II для оценки терапевтической активности препарата RO6874281 (иммуноцитокина, включающего вариант интерлейкина-2 (IL-2V)), направленно воздействующего на белок активации фибробластов альфа (FAP), применяемого в комбинации с атезолизумабом (анти-PD-L1) при внутривенном введении пациентам с распространенными и/или метастатическими солидными опухолями»

- Номер протокола этого исследования: BP40234.
- Идентификатор этого исследования в регистре ClinicalTrials.gov: NCT03386721
- Номер EudraCT для этого исследования: 2017-003182-94.