

Résultats d'essai clinique – Résumé à destination des patients

Étude visant à évaluer la tolérance du RO6874281 associé au pembrolizumab chez les patients atteints d'un cancer de la peau qui s'est développé ou métastasé dans l'organisme - ainsi que l'efficacité de cette association médicamenteuse expérimentale

Reportez-vous à la fin du résumé pour connaître l'intitulé complet de l'étude.

À propos de ce résumé

Ce document résume les résultats d'un essai clinique (appelé « étude » dans ce document), et a été rédigé à l'attention des patients ayant participé à l'étude.

Ce résumé se fonde sur les informations connues au moment de sa rédaction (mars 2023). D'autres informations peuvent maintenant être connues.

L'étude a commencé en juin 2019 et a pris fin en juillet 2022 car l'entreprise du médicament Roche a décidé de donner la priorité au développement d'autres médicaments potentiellement plus efficaces, et non parce qu'un trop grand nombre de patients présentaient des effets secondaires inquiétants ou que le médicament expérimental n'était pas efficace.

Une étude à elle seule ne peut pas révéler tous les risques et les bénéfices d'un médicament. De nombreux patients dans de nombreuses études sont nécessaires pour découvrir tout ce que nous avons besoin de savoir. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux obtenus dans d'autres études portant sur le même médicament.

Cela signifie que vous ne devez prendre aucune décision sur la base de ce seul résumé – veuillez toujours consulter votre médecin avant de prendre une décision relative à 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 sont les résultats de l'étude ?
5. Quels ont été les effets secondaires ?
6. Comment cette étude a-t-elle contribué à la recherche ?
7. D'autres études sont-elles prévues ?
8. Où puis-je trouver de plus amples informations ?

Merci à tous les participants de cette étude

Les patients qui ont participé à cette étude étaient atteints d'un cancer de la peau (mélanome), qui s'était développé ou propagé dans l'organisme et qui ne pouvait pas être retiré par chirurgie. Ces patients ont aidé les chercheurs à répondre à des questions importantes sur la tolérance de l'association médicamenteuse expérimentale et sur son efficacité dans le traitement de cette maladie.

Principales informations sur cette étude

- Cette étude a été réalisée pour évaluer la tolérance d'un médicament expérimental appelé le RO6874281, et son efficacité lorsqu'il est administré avec le pembrolizumab chez les patients atteints d'un cancer de la peau (mélanome) qui s'est développé ou métastasé dans l'organisme et qui ne pouvait pas être retiré par chirurgie
- Le RO6874281 et le pembrolizumab sont des médicaments qui aident le système immunitaire à identifier et combattre les cellules cancéreuses (ce que l'on appelle des « immunothérapies »)
- Cette étude a inclus 83 patients dans 7 pays
- Les constatations principales en termes de tolérance ont été les suivantes :
 - 99 % des patients (82 patients sur 83) prenant RO6874281 en association avec pembrolizumab ont présenté des effets secondaires sans gravité (problèmes médicaux indésirables) liés au RO6874281
 - 30 % des patients (25 patients sur 83) ont présenté des effets secondaires graves - définis comme ayant entraîné l'hospitalisation d'un patient pour une durée courte ou prolongée et susceptibles, dans de rares cas, de mettre sa vie en danger - qui étaient liés au RO6874281
- Aucun participant à cette étude n'a cessé de prendre RO6874281 associé au pembrolizumab en raison d'un effet secondaire lié au RO6874281
- Dans l'ensemble des groupes de traitement, entre 1 patient sur 20 (5 %) et 1 patient sur 4 (25 %) ont répondu au traitement (diminution de la taille de la tumeur ou disparition de la tumeur cancéreuse) avec le RO6874281 associé au pembrolizumab
- Cette étude n'a pas inclus autant de patients que prévu car le laboratoire pharmaceutique (Roche) a décidé d'interrompre l'étude. Cette décision a été prise pour donner la priorité au développement d'autres médicaments potentiellement plus efficaces, et non parce qu'un trop grand nombre de patients 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 ?

Le mélanome est un type de cancer qui se développe généralement dans la peau. Il prend naissance dans des cellules appelées mélanocytes, qui produisent la mélanine, le pigment qui donne sa couleur à votre peau. Dans la suite de ce document, nous utiliserons le terme « cancer de la peau » pour désigner le mélanome. Lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce, le cancer de la peau est généralement traité par chirurgie. À un stade ultérieur, le cancer de la peau s'est développé (cancer « avancé ») ou s'est propagé à d'autres organes (cancer « métastatique ») et devient plus difficile à traiter.

Les traitements actuels du cancer de la peau avancé ou métastatique qui ne peut pas être retiré par chirurgie (connu sous le nom de cancer de la peau « non résécable ») comprennent les immunothérapies, les thérapies ciblées, la chimiothérapie et la radiothérapie. Les immunothérapies anticancéreuses utilisent le système immunitaire de l'organisme pour détruire les cellules cancéreuses. Une nouvelle association de traitements d'immunothérapie a été examinée dans cette étude afin d'évaluer sa tolérance et de déterminer si elle peut offrir de meilleurs résultats thérapeutiques aux patients atteints d'un cancer de la peau avancé ou métastatique non résécable.

Quels étaient les médicaments à l'étude ?

Un médicament expérimental appelé le **RO6874281** était au centre de cette étude.

- Le RO6874281 est un médicament expérimental parce que les autorités sanitaires ne l'ont pas approuvé pour le traitement du cancer
- Le RO6874281 s'apparente à un type de molécule produite naturellement par l'organisme, appelée cytokine, qui stimule le système immunitaire. Ce type de médicament est connu sous le nom d'« immunothérapie »
- Le RO6874281 se fixe à la protéine FAP (protéine d'activation des fibroblastes α), une structure présente sur les tumeurs cancéreuses. La FAP fait partie du tissu conjonctif nécessaire à la croissance des tumeurs solides. Le RO6874281 réactive les cellules immunitaires qui s'infiltrent dans les tumeurs solides
- Le RO6874281 a été conçu pour être administré en association avec d'autres médicaments, tels que le pembrolizumab, afin de les rendre plus efficaces en stimulant la réponse immunitaire de l'organisme pour combattre les cellules cancéreuses

Le **pembrolizumab** est un médicament standard existant, approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour le traitement de plusieurs types de cancer, notamment le cancer de la peau à un stade précoce, avancé et métastatique.

Le pembrolizumab est un type de médicament connu sous le nom d'immunothérapie ou inhibiteur de point de contrôle (**CPI**). Il bloque l'interaction entre une protéine appelée PD-1, présente sur les cellules du système immunitaire, et PD-L1, qui peut être présente sur les cellules cancéreuses. La protéine PD-L1 « masque » le cancer au système immunitaire. Le blocage de cette interaction permet au système immunitaire de « voir » les cellules cancéreuses

Dans cette étude, le RO6874281 a été testé en association avec le pembrolizumab.

Que voulaient étudier les chercheurs ?

Les chercheurs ont mené cette étude afin d'évaluer la tolérance de la prise de RO6874281 en association avec du pembrolizumab. Ils ont à cet effet comptabilisé le nombre de patients ayant présenté des effets secondaires ainsi que la nature de ces effets lors de la prise de l'association médicamenteuse expérimentale au cours de cette étude (voir la section 5 « Quels ont été les effets secondaires ? »).

Ils souhaitent également savoir si le RO6874281, en association avec le pembrolizumab, était efficace chez les patients atteints d'un cancer de la peau (voir la section 4 « Quels sont les résultats de l'étude ? »).

Les principales questions auxquelles les chercheurs souhaitent répondre étaient les suivantes :

- Quelle est la tolérance du RO6874281 en association avec le pembrolizumab, chez les patients atteints d'un cancer de la peau avancé ou métastatique ?
- Quelle est l'efficacité du RO6874281, administré en association avec le pembrolizumab, chez les patients atteints d'un cancer de la peau avancé ou métastatique ?

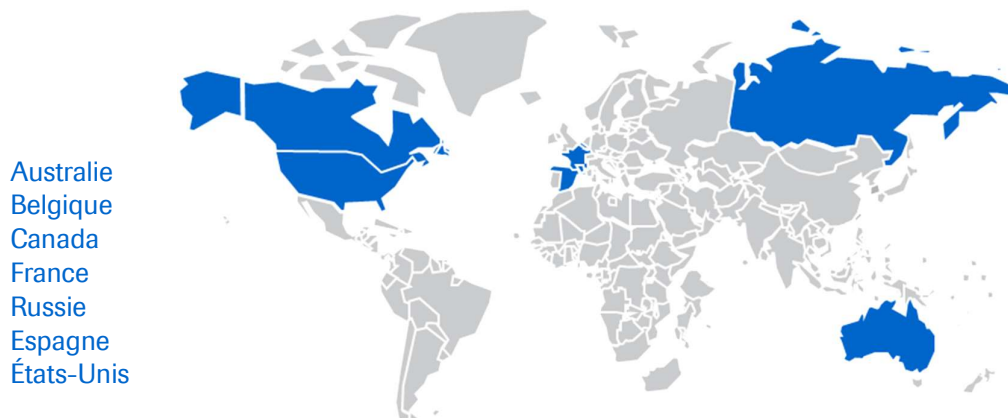
De quel type d'étude s'agissait-il ?

Il s'agissait d'une étude de « phase I », autrement dit, de l'une des premières études à examiner le traitement par RO6874281 et pembrolizumab chez les patients atteints d'un cancer de la peau. 83 patients atteints d'un cancer de la peau ont pris du RO6874281 et du pembrolizumab, et les chercheurs ont effectué des examens médicaux sur les participants afin d'en savoir plus sur ces traitements.

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

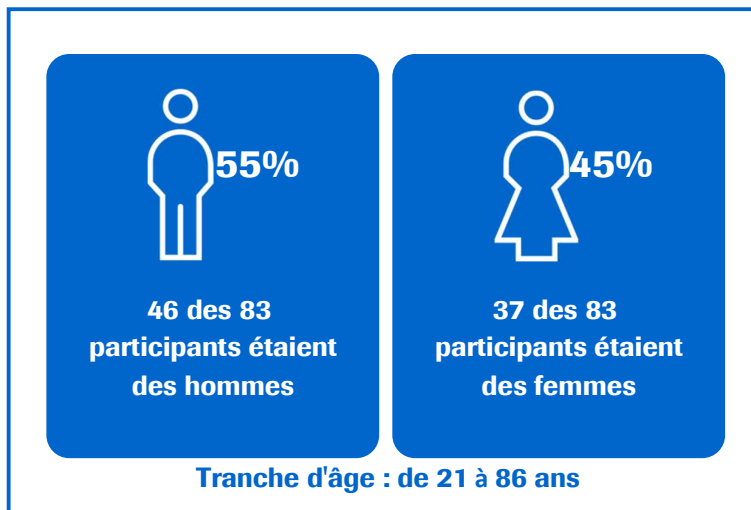
L'étude s'est déroulée de juin 2019 à juillet 2022.

Elle s'est tenue dans 23 centres d'étude dans 7 pays d'Europe, d'Océanie et d'Amérique du Nord. Ces pays sont représentés sur la carte suivante.



2. Qui a participé à cette étude ?

83 patients atteints d'un cancer de la peau avancé ou métastatique ont participé à cette étude. Les participants à l'étude étaient âgés de 21 à 86 ans. 46 des 83 patients (55 %) étaient des hommes et 37 des 83 patients (45 %) étaient des femmes.



Pour participer à l'étude, les patients devaient répondre à certains critères médicaux. L'objectif était de s'assurer que le médicament à l'étude serait administré aux patients de la manière la plus sûre possible, afin que les chercheurs puissent déterminer dans quelle mesure le médicament à l'étude était efficace chez des patients souffrant d'une pathologie similaire. Les principaux critères auxquels les patients devaient répondre sont énumérés ci-dessous.

Les patients pouvaient participer à l'étude s'ils :

- étaient âgés de plus de 18 ans ;
- avaient été diagnostiqués d'un cancer de la peau avancé ou métastatique ne pouvant pas être retiré par chirurgie ;
- n'avaient pas été traités pour leur cancer de la peau, ou si leur cancer s'était aggravé après un traitement par immunothérapie CPI ou par une thérapie ciblée spécifique (appelée inhibiteur de BRAF).

Les patients ne pouvaient pas participer à l'étude s'ils :

- avaient déjà présenté certains effets secondaires à un traitement anticancéreux et/ou à des immunothérapies ;
- avaient déjà reçu certains médicaments ou traitements, y compris pour un cancer de la peau qui s'était métastasé au cerveau ou à la moelle épinière sans provoquer de symptômes ;
- étaient atteints de certaines autres maladies ou affections, y compris d'autres types de cancer, des maladies auto-immunes, des infections ou des problèmes pulmonaires, hépatiques ou cardiaques ;
- étaient enceintes ou allaitantes.

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

L'étude comportait trois phases :

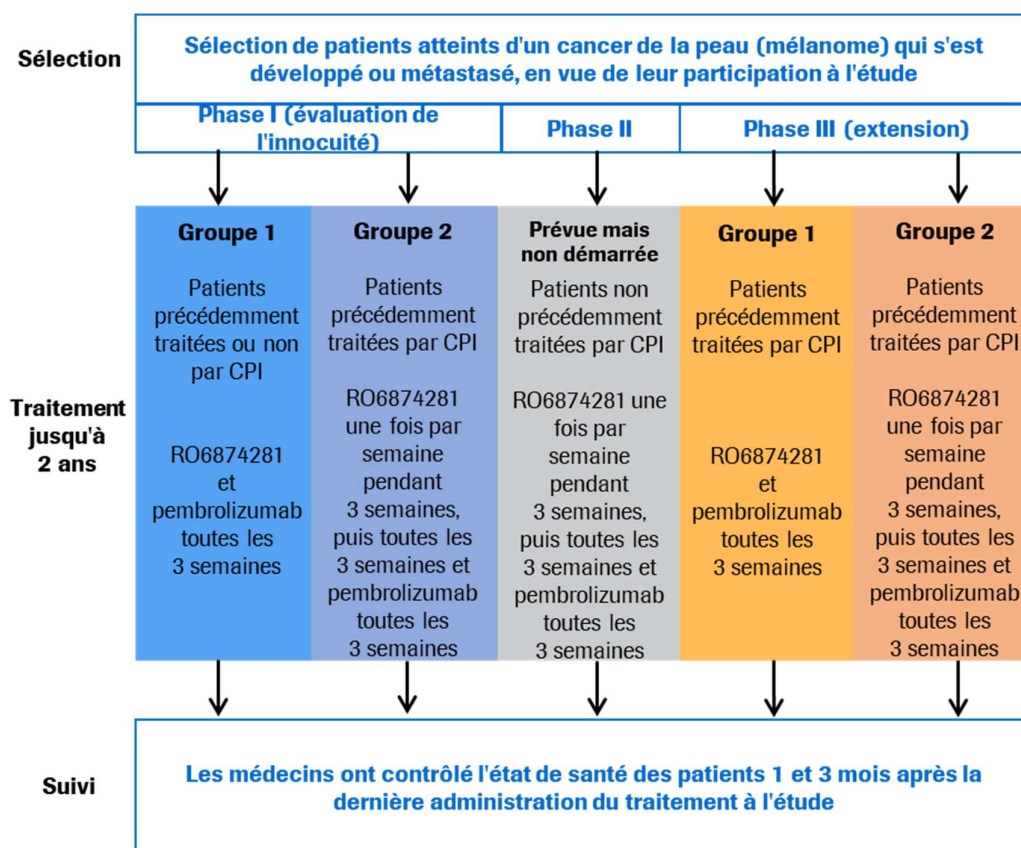
- Dans la phase I (évaluation de la tolérance), les chercheurs ont évalué la tolérance du RO6874281 lorsqu'il était administré en association avec le pembrolizumab chez un petit groupe de patients qui avaient ou n'avaient pas été traités avec un CPI auparavant. Les chercheurs ont également examiné l'efficacité de l'association médicamenteuse. 16 patients ont participé à la phase I de l'étude.
- Dans la phase II, les chercheurs devaient évaluer la tolérance du RO6874281 lorsqu'il était administré en association avec le pembrolizumab chez un groupe élargi de patients qui avaient ou n'avaient pas été traités par un CPI auparavant. La phase II n'a pas eu lieu. Les chercheurs ont décidé qu'il était plus important de commencer la phase III et de traiter les patients qui avaient déjà reçu un traitement par CPI. En effet, les patients dont le cancer de la peau s'aggrave après un traitement par CPI n'ont pas beaucoup d'options de traitement à leur disposition. Ces patients ont davantage besoin de nouveaux traitements que ceux qui n'ont jamais suivi de traitement par CPI.
- Dans la phase III (extension), les chercheurs ont évalué la tolérance et l'efficacité du RO6874281 lorsqu'il était administré en association avec le pembrolizumab chez un groupe élargi de patients qui avaient déjà reçu un traitement par CPI. 67 patients ont participé à la phase III de l'étude.

Au cours de l'étude, les patients ont été répartis en deux groupes et ils ont reçu le RO6874281 en association avec le pembrolizumab selon deux schémas de traitement différents :

- administration de RO6874281 en association avec le pembrolizumab toutes les 3 semaines en perfusion (dans une veine),
- administration de RO6874281 une fois par semaine pendant 3 semaines, puis une fois toutes les 3 semaines, en association avec le pembrolizumab en perfusion toutes les 3 semaines

Les patients ont participé à l'étude pendant une durée maximale de 2 ans, ou jusqu'à ce que leur cancer commence à s'aggraver, ou jusqu'à ce qu'elles arrêtent le traitement en raison d'effets secondaires ou pour d'autres raisons. Au terme du traitement, les patients ont été invités à retourner dans leur centre d'étude pour une visite de suivi afin de contrôler leur état de santé général.

L'organigramme ci-dessous représente toutes les phases prévues ainsi que les groupes de traitement de l'étude.



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

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

Quelle est la tolérance du RO6874281 en association avec le pembrolizumab, chez les patients atteints d'un cancer de la peau avancé ou métastatique ?

Le RO6874281 en association avec le pembrolizumab a démontré un profil de tolérance acceptable. Lors de la prise de médicaments, on s'attend à ce que les patients éprouvent des problèmes médicaux indésirables (effets secondaires). Dans cette étude, les 83 patients ont tous présenté des effets secondaires. Tous ces effets secondaires avaient déjà été observés chez d'autres patients dans des études antérieures sur le RO6874281 et le pembrolizumab et n'étaient donc pas inattendus. Des informations plus précises sur le type, la gravité et le nombre de patients présentant des effets secondaires sont fournies dans la section 5.

Quelle est l'efficacité du RO6874281, administré en association avec le pembrolizumab, chez les patients atteints d'un cancer de la peau avancé ou métastatique ?

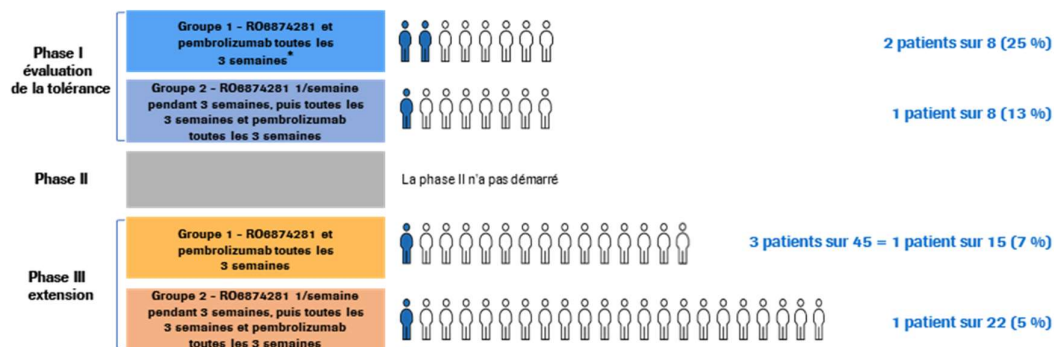
L'un des éléments d'information recueillis par les chercheurs était le nombre de patients de chaque groupe dont le cancer :

- avait diminué de taille ou avait disparu (« réponse objective » ou OR)
- n'avait pas évolué, avait diminué de taille ou avait disparu (« contrôle de la maladie » ou DC)

Réponse objective (OR)

- La taille de la tumeur avait diminué ou le cancer avait disparu suite au traitement chez 5 % à 25 % des patients de chaque groupe
- Le cancer avait disparu (« réponse complète ») chez un patient de l'étude – ce patient faisait partie de la phase I, groupe 1

Chez combien de patients environ le cancer a-t-il diminué ou disparu (OR) ?



*Les patients de ce groupe pouvaient avoir reçu ou non un traitement CPI. Tous les patients des autres groupes avaient déjà reçu un traitement CPI.

CPI : inhibiteur de point de contrôle (un type d'immunothérapie).

Contrôle de la maladie (DC)

- Le cancer a diminué de taille ou n'a pas évolué pendant un certain temps chez environ la moitié des patients de cette étude. Cela a été observé dans tous les groupes de l'étude

5. Quels ont été les effets secondaires ?

Les effets secondaires d'un médicament peuvent être rangés dans différentes catégories :

- Effets secondaires : il s'agit d'effets indésirables sans gravité (tels que les nausées)
- Effets secondaires graves : il s'agit d'effets indésirables graves pouvant entraîner une hospitalisation courte ou prolongée et susceptibles, dans de rares cas, de mettre la vie en danger
- Effets secondaires courants : il s'agit des effets secondaires sans gravité qui surviennent le plus souvent
- Effets secondaires graves courants : il s'agit des effets secondaires graves qui surviennent le plus souvent

Ils sont décrits dans ce résumé parce que les médecins de l'étude pensent que les effets secondaires étaient liés au médicament expérimental.

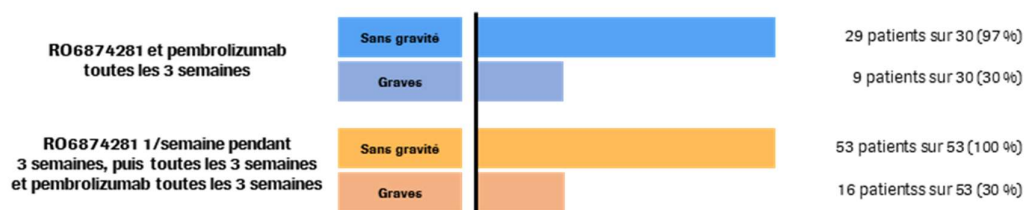
Tous les effets secondaires n'ont pas été observés chez tous les participants à cette étude.

Les sections qui suivent dressent un récapitulatif des effets secondaires signalés par chacun des 83 participants ayant reçu le RO6874281 en association avec le pembrolizumab dans le cadre de cette étude.

Effets secondaires et effets secondaires graves

La quasi-totalité des participants (82 patients sur 83 - 99 %) ont présenté au moins un effet secondaire dû à la prise de RO6874281. Un moins grand nombre de patients (35 patients sur 83 - 30 %) ont signalé des effets secondaires graves. Le tableau ci-dessous indique le nombre de patients ayant ressenti un effet secondaire ou un effet secondaire grave lié à la prise de RO6874281 et pembrolizumab, et précise également les modalités d'administration du traitement (ou « schéma posologique »).

Combien de patients ont présenté des effets secondaires ?



Effets secondaires graves les plus courants

Au cours de cette étude, 30 % des patients ont présenté au moins un effet secondaire grave dû à la prise de RO6874281.

Les effets secondaires graves les plus courants ressentis par deux patients ou plus sont présentés dans le tableau suivant – il s'agit des effets secondaires graves les plus courants dans les deux schémas de traitement.

Effets secondaires graves les plus courants signalés dans cette étude	Patients prenant RO6874281 en association avec pembrolizumab toutes les 3 semaines (Groupe 1 dans la Phase I et la Phase III - 53 patients au total)	Patients prenant RO6874281 une fois par semaine pendant 3 semaines, puis toutes les 3 semaines, en association avec pembrolizumab toutes les 3 semaines (Groupe 2 dans la Phase I et la Phase III - 30 patients au total)
Fièvre	4 % (2 sur 53)	3 % (1 sur 30)
Surréaction du système immunitaire (syndrome de libération de cytokine)	6 % (3 sur 53)	0 % (0 sur 30)
Gonflement (inflammation)	4 % (2 sur 53)	0 % (0 sur 30)
Réaction à la perfusion (par exemple, fièvre ou frissons dans les 24 heures suivant la perfusion)	8 % (4 sur 53)	7 % (2 sur 30)

Aucun patient n'est décédé des effets secondaires dus au RO6874281 ou au pembrolizumab. Cependant, 21 patients sur 83 (25 %) sont décédés au cours de l'étude des suites suivantes :

- Cancer (15 patients sur 83 - 18 %)
- Problèmes de santé qui n'étaient pas des effets secondaires du RO6874281 et du pembrolizumab, ou pour des raisons inconnues (6 patients sur 83 - 7 %)

Au cours de l'étude, aucun participant n'a 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, 99 % des participants (82 patients sur 83) ont présenté un effet secondaire sans gravité supposé dû à la prise de RO6874281.

Les effets secondaires les plus courants signalés par au moins un patient sur trois (30 %) en moyenne dans tous les groupes de traitement sont présentés dans le tableau suivant.

Effets secondaires les plus courants signalés dans cette étude	Patients prenant RO6874281 en association avec pembrolizumab toutes les 3 semaines (Groupe 1 dans la Phase I et la Phase III. 53 patients au total)	Patients prenant RO6874281 une fois par semaine pendant 3 semaines, puis toutes les 3 semaines, en association avec pembrolizumab toutes les 3 semaines (Groupe 2 dans la Phase I et la Phase III 30 patients au total)
Frissons	40 % (21 sur 53)	40 % (12 sur 30)
Nausée	38 % (20 sur 53)	33 % (10 sur 30)
Fièvre	49 % (26 sur 53)	60 % (18 sur 30)
Atteinte du foie – indiquée par des niveaux plus élevés d'une enzyme appelée « ALT » dans le sang	36 % (19 sur 53)	20 % (6 sur 30)
Atteinte du foie, du cœur ou des reins – indiquée par des niveaux plus élevés d'une enzyme appelée « AST » dans le sang	38 % (20 sur 53)	30 % (9 sur 30)
Perte d'énergie	28 % (15 sur 53)	37 % (11 sur 30)
Réaction à la perfusion	47 % (25 sur 53)	43 % (13 sur 30)

Autres effets secondaires

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

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

Les informations présentées ici proviennent d'une étude unique portant sur 83 patients atteints d'un cancer de la peau avancé ou métastatique non résecable. Ces résultats ont aidé les chercheurs à en savoir plus sur la tolérance du RO6874281, administré en association avec le pembrolizumab, chez les patients atteints d'un cancer de la peau avancé ou métastatique.

- Le RO6874281 associé au pembrolizumab a démontré un profil de tolérance acceptable, similaire aux profils de tolérance connus de chaque médicament individuellement.
- Le traitement par le RO6874281 en association avec le pembrolizumab n'a apporté aucun bénéfice supplémentaire aux patients déjà traitées par CPI.

Une étude à elle seule ne peut pas révéler tous les risques et les bénéfices d'un médicament. De nombreux patients dans de nombreuses études sont nécessaires pour découvrir tout ce que nous avons besoin de savoir. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux obtenus dans d'autres études portant sur le même médicament.

Cela signifie que vous ne devez prendre aucune décision sur la base de ce seul résumé – vous devez toujours discuter avec votre médecin avant de prendre une décision relative à votre traitement.

7. D'autres études sont-elles prévues ?

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

8. Où puis-je trouver de plus amples informations ?

Vous trouverez des informations complémentaires sur cette étude sur les sites Web suivants :

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03875079>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-phase-ib-study-to-evaluate-safety-and-therapeutic-act-73518.html>

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

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

- Parlez-en au médecin ou au personnel de l'étude de l'hôpital où s'est déroulée l'étude

Si vous avez des questions sur votre propre traitement :

- Parlez-en au médecin chargé 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 social se trouve à Bâle, en Suisse.

Titre complet de l'étude et autres informations identifiantes

L'intitulé complet de cette étude est : « Etude de phase Ib, en ouvert, multicentrique, visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'activité thérapeutique du RO6874281, une immunocytokine, variante de l'interleukine-2 (IL-2v) ciblant la protéine d'activation des fibroblastes α (FAP), en association avec le pembrolizumab (anti-PD-1), chez des patients présentant un mélanome avancé et/ou métastatique non précédemment traité »

- Le numéro de protocole de l'étude est : BP41054
- L'identifiant ClinicalTrials.gov de cette étude est : NCT03875079
- Le numéro EudraCT de cette étude est : 2018-003872-11