

## Результаты клинического исследования – Резюме

### Цель исследования – проверить, насколько безопасен препарат RO6874281 в сочетании с пембролизумабом для людей с раком кожи, который разросся или распространился по телу, и выяснить, насколько хорошо помогает эта экспериментальная комбинация препаратов

Полное название исследования смотрите в конце резюме.

#### Об этом резюме

Это резюме результатов клинического исследования (в этом документе просто «исследование») написано для:

- Широкой общественности и
- Людей, которые участвовали в исследовании

Это резюме основано на информации, известной на его момент написания (март 2023 г.). На текущий момент может быть известно больше информации.

Исследование началось в июне 2019 года и было прекращено в июле 2022 года, потому что фармацевтическая компания Roche решила сосредоточиться на разработке других, потенциально более эффективных препаратов, а не из-за того, что у слишком многих людей появились побочные эффекты или экспериментальный препарат показал неэффективность.

Ни одно исследование не может показать нам все риски и преимущества экспериментального препарата. Требуется много людей во многих исследованиях, чтобы узнать все, что необходимо. Результаты этого исследования могут отличаться от результатов других исследований того же экспериментального препарата.

Это значит, что вы не должны принимать решения, основываясь на этом резюме, всегда советуйтесь со своим врачом, прежде чем принимать какие-либо решения о своем лечении.

#### Содержание резюме

1. Общая информация об этом исследовании
2. Кто принял участие в этом исследовании?
3. Что происходило во время исследования?
4. Каковы результаты исследования?
5. Каковы были побочные эффекты?
6. Чем это исследование помогло в изучении препарата?
7. Планируются ли другие исследования?
8. Где узнать дополнительную информацию?

#### Спасибо людям, которые приняли участие в этом исследовании

Люди, которые приняли участие в этом исследовании, были больны раком кожи (меланомой), который разросся или распространился по телу и который нельзя удалить хирургическим путем. Они помогли исследователям получить ответы на важные вопросы о том, насколько безопасна эта комбинация экспериментальных лекарств и насколько она может помочь в лечении этого заболевания.

## Основная информация об этом исследовании

- Это исследование было проведено, чтобы оценить, насколько безопасен экспериментальный препарат под названием RO6874281 и насколько хорошо он помогает в комбинации с пембролизумабом людям с раком кожи (меланомой), который разросся или распространился в теле и который нельзя удалить хирургическим путем
- RO6874281 и пембролизумаб — это препараты, которые помогают иммунной системе выявлять раковые клетки и бороться с ними (так называемые «иммунотерапевтические препараты»).
- В этом исследовании приняли участие 83 человека из 7 стран
- Основные выводы по безопасности:
  - У 99% людей (82 из 83 человек), которые принимали RO6874281 и пембролизумаб, возникли несерьезные побочные эффекты (нежелательные медицинские проблемы), связанные с приемом RO6874281
  - У 30% людей (25 из 83 человек) возникли серьезные побочные эффекты, под которыми подразумевается госпитализация человека на короткое или длительное время, и которые в редких случаях могут быть опасными для жизни. Они так же были связаны с приемом RO6874281
- Ни один человек в этом исследовании не прекратил прием RO6874281 и пембролизумаба из-за возникновения побочного эффекта, связанного с приемом RO6874281
- В группах лечения от 1 из 20 человек (5%) до 1 из 4 человек (25%) поддались лечению (рак уменьшился в размерах или исчез) препаратами RO6874281 и пембролизумаб
- В этом исследовании участвовало не меньше людей, чем планировалось изначально, потому что фармацевтическая компания (Roche) решила прекратить исследование. Это было сделано для того, чтобы сосредоточиться на разработке других, потенциально более эффективных лекарств, а не потому, что у слишком многих людей появились побочные эффекты или потому, что экспериментальный препарат оказался неэффективным

## 1. Общая информация об этом исследовании

### Зачем проводилось это исследование?

Меланома — это тип рака, который обычно развивается на коже. Он начинается в клетках под названием «меланоциты», которые производят пигмент меланин, придающий цвет вашей коже. В остальной части этого документа термин «рак кожи» используется для обозначения меланомы. При диагностике на ранних стадиях рак кожи обычно лечится хирургическим путем. На более поздних стадиях, когда рак кожи увеличивается в размерах (так называемый «распространенный») или распространяется на другие органы тела (так называемый «метастатический»), его труднее лечить.

Текущие методы лечения распространенного и метастатического рака кожи, который нельзя удалить хирургическим путем (так называемый «нерезектабельный» рак кожи), включают иммунотерапию, таргетную терапию, химиотерапию и лучевую терапию. Иммунотерапевтические препараты против рака используют иммунную систему организма для уничтожения раковых клеток. В этом исследовании изучалась новая комбинация иммунотерапевтических препаратов, чтобы выяснить, насколько она безопасна и может ли она обеспечить лучшие результаты по сравнению с другими видами лечения для здоровья людей с распространенным или метастатическим раком кожи, который нельзя удалить хирургическим путем.

### Какие препараты исследовались?

---

Основное внимание в этом исследовании уделялось экспериментальному лекарству под названием **RO6874281**.

- RO6874281 является экспериментальным препаратом, поскольку органы здравоохранения пока не одобрили его для лечения рака
- RO6874281 похож на молекулу, которая называется цитокином, и которую организм вырабатывает естественным образом. Она стимулирует иммунную систему. Такой тип лекарств называется «иммунотерапевтическим препаратом».
- RO6874281 соединяется со структурой раковых опухолей, которая называется белком активации фибробластов альфа (FAP). FAP является частью соединительной ткани, из-за которой солидные опухоли растут. RO6874281 доставляет иммунотерапевтический препарат к иммунным клеткам, которые проникают в солидные опухоли
- RO6874281 был разработан для применения в сочетании с другими лекарствами, такими как пембролизумаб, чтобы добиться большего эффекта за счет усиления иммунного ответа организма для борьбы с раковыми клетками

**Пембролизумаб** является существующим стандартным лекарственным средством, которое одобрено Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для лечения различных типов рака, включая рак кожи ранней стадии, распространенный и метастатический рак.

- Пембролизумаб — это тип иммунотерапевтического препарата, который называется ингибитором иммунных контрольных точек или **СPI**. Он блокирует взаимодействие между белком PD-1, который находится в клетках иммунной системы, и PD-L1, который встречается в раковых клетках. PD-L1 «скрывает» рак от иммунной системы. Блокирование этого взаимодействия позволяет иммунной системе организма увидеть раковые клетки

В этом исследовании RO6874281 тестировался в комбинации с пембролизумабом.

## Что хотели выяснить исследователи?

---

Исследователи провели это исследование, чтобы проверить, безопасны ли препараты RO6874281 и пембролизумаб при совместном приеме. Это можно понять, проверив, у скольких людей возникли побочные эффекты при приеме экспериментальной комбинации препаратов во время этого исследования и какие именно возникали (см. Раздел 5 «Каковы были побочные эффекты?»)

Они также хотели выяснить, действует ли RO6874281 в комбинации с пембролизумабом на пациентов с раком кожи (см. Раздел 4 «Каковы результаты исследования?»)

### **Основные вопросы, на которые исследователи искали ответ:**

- Насколько безопасен RO6874281 в сочетании с пембролизумабом для людей с распространенным или метастатическим раком кожи?
- Насколько хорошо RO6874281 в сочетании с пембролизумабом действует на людей с распространенным или метастатическим раком кожи?

## Что это было за исследование?

---

Это было исследование «I фазы», то есть это было одно из первых исследований, посвященных изучению терапии людей с раком кожи с помощью комбинации RO6874281 и пембролизумаба. 83 человека с раком кожи принимали RO6874281 и пембролизумаб, а исследователи проводили на них медицинские тесты, чтобы больше выяснить о RO6874281 и пембролизумабе.

## Когда и где проходило исследование?

---

Исследование проводилось с июня 2019 года по июль 2022 года.

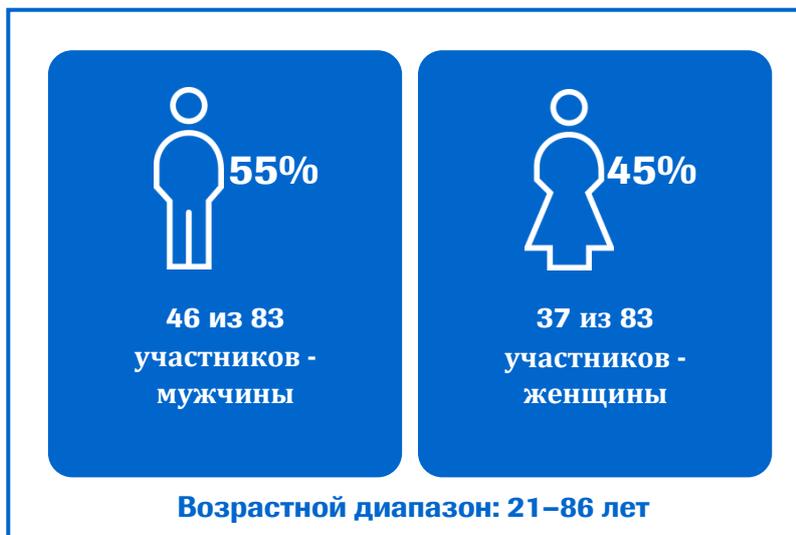
Исследование проводилось в 23 исследовательских центрах в 7 странах Европы, Океании и Северной Америки. На данной карте показаны страны, в которых проводилось это исследование.

Австралия  
Бельгия  
Канада  
Франция  
Россия  
Испания  
США



## 2. Кто принял участие в этом исследовании?

В этом исследовании приняли участие 83 человека с распространенным или метастатическим раком кожи. В исследовании приняли участие люди в возрасте от 21 до 86 лет. 46 из 83 человек (55%) были мужчинами и 37 из 83 человек (45%) были женщинами.



Чтобы принять участие в исследовании, люди должны были соответствовать определенным медицинским критериям. Это было сделано для того, чтобы обеспечить наибольшую возможную безопасность участникам и чтобы исследователи могли увидеть, насколько хорошо исследуемое лекарство работает у людей с аналогичным заболеванием. Основные критерии, которым должны были соответствовать люди, перечислены ниже.

Люди могли принять участие в исследовании, если:

- они были старше 18 лет

- у них был диагностирован распространенный или метастатический рак кожи, который нельзя удалить хирургическим путем
- они не лечились от рака кожи, или их рак ухудшился после лечения либо иммунотерапией CPI, либо специфической таргетной терапией (так называемым ингибитором BRAF)

Люди не могли принять участие в исследовании, если:

- у них ранее были определенные побочные эффекты от лечения рака и/или иммунотерапии
- они ранее получали определенные лекарства или лечение, в том числе от рака кожи, который распространился в головной или спинной мозг и не вызывал симптомов
- у них были другие медицинские заболевания или состояния, включая другие виды рака, аутоиммунные заболевания, инфекции или проблемы с легкими, печенью или сердцем
- они были беременны или кормили грудью

### 3. Что происходило во время исследования?

Исследование состояло из 3 частей:

- В части I (вводная когорта для оценки безопасности) исследователи изучали, насколько безопасен RO6874281 при применении с пембролизумабом на небольшом количестве людей, которые ранее либо получали, либо не получали CPI. Исследователи также отслеживали, насколько хорошо работает комбинация препаратов. В I части исследования приняли участие 16 человек.
- В части II исследователи изучали, насколько безопасен RO6874281 при назначении с пембролизумабом в большей группе людей, которые ранее не проходили лечение CPI. Часть II не состоялась - исследователи решили, что важнее начать часть III и предоставить лечение людям, которые ранее проходили лечение CPI. Это произошло потому, что у людей, у которых рак кожи прогрессирует после лечения CPI, не так много других доступных вариантов лечения. Эти люди больше нуждаются в новых методах лечения по сравнению с теми, кто ранее не проходил лечение CPI.
- В части III (расширенной) исследователи изучали, насколько безопасны RO6874281 и пембролизумаб и насколько хорошо они действовали в большей группе людей, которые ранее получали лечение CPI. В III части исследования приняли участие 67 человек.

В ходе исследования группы людей получали RO6874281 с пембролизумабом по двум различным схемам лечения, а именно:

- RO6874281 плюс пембролизумаб каждые 3 недели в виде инфузии (в вену),
- RO6874281 вводили один раз в неделю в течение 3 недель, затем один раз в 3 недели, а пембролизумаб вводился в виде инфузии каждые 3 недели

Люди принимали участие в исследовании максимум 2 года или до тех пор, пока их рак не ухудшился, либо они не прекратили лечение из-за побочных эффектов или по другим причинам. После того, как люди закончили лечение, их попросили вернуться в свой исследовательский центр для визита последующего наблюдения, чтобы проверить общее состояние здоровья.

На приведенной ниже блок-схеме исследования показаны все запланированные этапы и лечебные группы исследования.



Исследование было прекращено. В нем участвовало меньше людей, чем планировалось изначально, потому что фармацевтическая компания (Roche) решила сосредоточиться на разработке других, потенциально более эффективных лекарств, а не потому, что слишком у многих людей возникли побочные эффекты или потому что экспериментальный препарат оказался неэффективным.

## 4. Каковы результаты исследования?

### Насколько безопасным оказался RO6874281 в сочетании с пембролизумабом для людей с распространенным или метастатическим раком кожи?

RO6874281 в комбинации с пембролизумабом показал приемлемый профиль безопасности. Ожидается, что люди будут испытывать нежелательные медицинские проблемы (побочные эффекты) при приеме этих лекарств. В этом исследовании у всех 83 человек наблюдались побочные эффекты — все эти побочные эффекты наблюдались у других людей в предыдущих исследованиях RO6874281 и пембролизумаба и не были неожиданными. Более подробная информация о типе и серьезности побочных эффектов и количестве людей, у которых они наблюдались, представлена в Разделе 5.

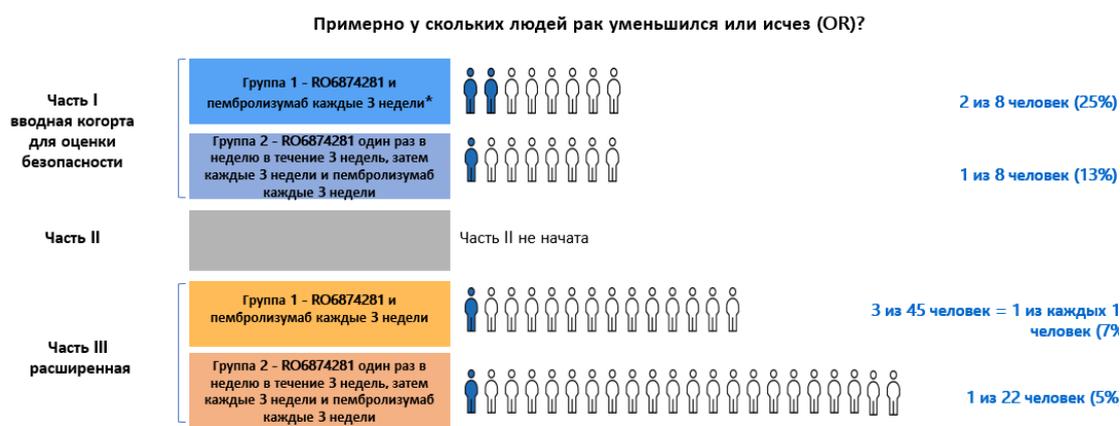
## Насколько эффективно лечение комбинацией препаратов RO6874281 и пембролизумаба у людей с распространенным или метастатическим раком кожи?

Исследователи собирали информацию о количестве людей в каждой группе, у которых рак:

- уменьшился в размере или исчез (так называемый «объективный ответ» или OR)
- остался таким же, уменьшился в размерах или исчез (так называемый «контроль заболевания» или DC)

### Объективный ответ (OR)

- у 5%-25% людей в каждой группе рак уменьшился в размерах или исчез после лечения
- у одного человека в исследовании рак исчез (так называемый «полный ответ») — этот человек был в части I, группе 1



\*Люди в этой группе могли ранее проходить или не проходить лечение CPI. Все остальные в других группах ранее проходили лечение CPI.  
CPI, ингибитор иммунных контрольных точек (разновидность иммунотерапевтического препарата).

### Контроль заболевания (DC)

- Примерно у половины всех людей, участвовавших в этом исследовании, рак уменьшился в размерах или не изменился в течение определенного периода времени. Это наблюдалось во всех группах исследования.

## 5. Каковы были побочные эффекты?

Побочные эффекты от лекарств можно разделить на разные группы:

- Побочные эффекты: это несерьезные побочные эффекты (например, тошнота).
- Серьезные побочные эффекты: это побочные эффекты, которые могут привести к госпитализации человека на короткое или длительное время, а в редких случаях могут представлять угрозу для жизни
- Распространенные побочные эффекты: это несерьезные побочные эффекты, которые возникают чаще всего
- Распространенные серьезные побочные эффекты: это серьезные побочные эффекты, которые возникают чаще всего

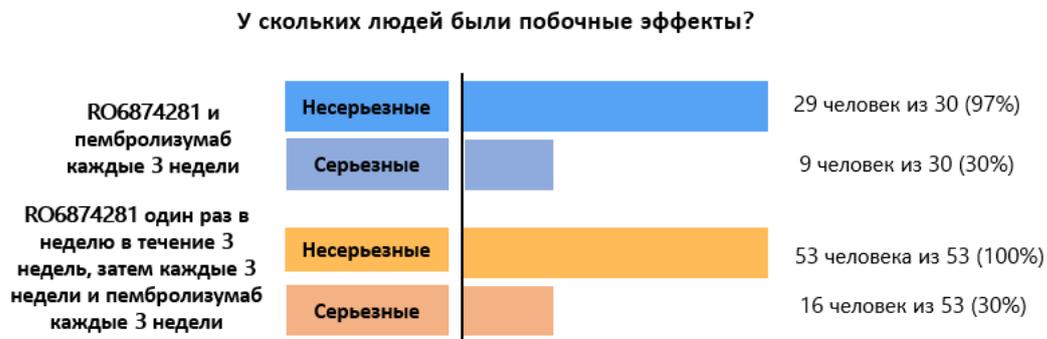
Побочные эффекты приведенные в этом резюме, по мнению врача-исследователя, связаны с приемом экспериментального лекарства.

Не у всех участников этого исследования наблюдались все эти побочные эффекты.

Обзор побочных эффектов, о которых сообщил любой из 83 человек, получавших RO6874281 в комбинации с пембролизумабом в этом исследовании, перечислены в следующих разделах.

### Побочные эффекты и серьезные побочные эффекты

Почти у всех (82 из 83 человек - 99%) был как минимум 1 побочный эффект, связанный с приемом RO6874281. У меньшего количества людей (35 из 83 человек - 30%) наблюдались серьезные побочные эффекты. На приведенной ниже диаграмме показано количество людей, у которых были побочные эффекты или серьезные побочные эффекты из-за приема RO6874281 и пембролизумаба, и какое лечение они получили (так называемый «график»).



## Наиболее распространенные серьезные побочные эффекты

Во время этого исследования у 30% людей наблюдался по крайней мере 1 серьезный побочный эффект, связанный с приемом RO6874281.

Наиболее распространенные серьезные побочные эффекты, которые наблюдались у двух или более человек, показаны в следующей таблице. Это наиболее распространенные серьезные побочные эффекты при двух разных графиках лечения.

Наиболее распространенные серьезные побочные эффекты, о которых сообщалось в этом исследовании	Люди, принимающие RO6874281 с пембролизумабом каждые 3 недели (Группа 1 в части I и части III - всего 53 человека)	Люди, принимающие RO6874281 один раз в неделю в течение 3 недель, затем каждые 3 недели, с пембролизумабом каждые 3 недели (Группа 2 в части I и части III - всего 30 человек)
Лихорадка	4% (2 из 53)	3% (1 из 30)
Чрезмерная реакция иммунной системы (синдром выброса цитокинов)	6% (3 из 53)	0% (0 из 30)
Отек (воспаление)	4% (2 из 53)	0% (0 из 30)
Реакция на инфузию (например, лихорадка или озноб в течение 24 часов после инфузии)	8% (4 из 53)	7% (2 из 30)

Ни один человек не умер от побочных эффектов, вызванных RO6874281 или пембролизумабом. Однако 21 человек из 83 (25%) умерли во время исследования из-за:

- рака (15 из 83 человек - 18%)
- проблем со здоровьем, которые не были побочными эффектами от приема RO6874281 и пембролизумаба или по неизвестным причинам (6 из 83 человек - 7%)

Во время исследования ни один человек не решил прекратить прием исследуемого препарата из-за побочных эффектов.

## Наиболее распространенные побочные эффекты

Во время этого исследования у 99% людей (82 из 83 человек) был несерьезный побочный эффект, который предположительно был связан с приемом RO6874281.

Наиболее распространенные побочные эффекты, о которых сообщил по крайней мере один человек из трех (30%) в среднем по всем группам лечения, показаны в следующей таблице.

Наиболее распространенные побочные эффекты, о которых сообщалось в этом исследовании	Люди, принимающие RO6874281 с пембролизумабом каждые 3 недели (Группа 1 в части I и части III - всего 53 человека)	Люди, принимающие RO6874281 один раз в неделю в течение 3 недель, затем каждые 3 недели, с пембролизумабом каждые 3 недели (Группа 2 в части I и части III - всего 30 человек)
Озноб	40% (21 из 53)	40% (12 из 30)
Тошнота	38% (20 из 53)	33% (10 из 30)
Лихорадка	49% (26 из 53)	60% (18 из 30)
Повреждение печени — проявляется более высоким уровнем так называемого «АЛТ» в крови	36% (19 из 53)	20% (6 из 30)
Повреждение печени, сердца или почек — проявляется более высоким уровнем так называемого «АСТ» в крови	38% (20 из 53)	30% (9 из 30)
Низкий уровень энергии	28% (15 из 53)	37% (11 из 30)
Реакция на инфузию	47% (25 из 53)	43% (13 из 30)

## Другие побочные эффекты

Вы можете найти информацию о других побочных эффектах (не указанных в разделах выше) на веб-сайтах, перечисленных в конце этого резюме — см. Раздел 8.

## 6. Чем это исследование помогло в изучении препарата?

Представленная здесь информация получена в результате одного исследования 83 человек с распространенным или метастатическим раком кожи, который нельзя удалить хирургическим путем. Эти результаты помогли исследователям узнать больше о безопасности приема RO6874281 в сочетании с пембролизумабом для людей с распространенным раком кожи.

- Комбинация RO6874281 плюс пембролизумаб показала приемлемый профиль безопасности, аналогичный известным профилям безопасности каждого препарата по отдельности
- Лечение комбинацией препаратов RO6874281 и пембролизумабом не дало каких-либо дополнительных преимуществ людям, ранее получавшим CPI

Ни одно исследование не может показать нам все риски и преимущества препарата. Требуется много людей во многих исследованиях, чтобы узнать все, что необходимо. Результаты этого исследования могут отличаться от результатов других исследований того же лекарства.

Это значит, что вы не должны принимать решения, основываясь на этом резюме, всегда советуйтесь со своим врачом, прежде чем принимать какие-либо решения о своем лечении.

## 7. Планируются ли другие исследования?

На момент написания этого резюме другие исследования по изучению комбинации RO6874281 и пембролизумаба не планируются.

## 8. Где узнать дополнительную информацию?

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

- <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>

## С кем я могу связаться, если у меня возникнут вопросы об этом исследовании?

Если у вас возникнут вопросы после прочтения этого резюме:

- Зайдите на платформу ForPatients и заполните форму обратной связи – <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-phase-ib-study-to-evaluate-safety-and-therapeutic-act-73518.html>
- Обратитесь к представителю в местном офисе компании Roche

Если вы принимали участие в этом исследовании и у вас есть какие-либо вопросы по поводу результатов:

- Поговорите с врачом-исследователем или персоналом исследовательской больницы или клиники

Если у вас есть вопросы о вашем лечении:

- Поговорите с врачом, ответственным за ваше лечение

## Кто организовал и финансировал это исследование?

Это исследование было организовано и профинансировано компанией F. Hoffmann-La Roche Ltd, головной офис которой находится в Базеле, Швейцария.

## Полное название исследования и другая идентифицирующая информация

Полное название этого исследования: исследование фазы IB для оценки безопасности и терапевтической активности RO6874281, иммуноцитокина, состоящего из варианта интерлейкина-2, нацеленного на белок активации фибробластов-A, в комбинации с пембролизумабом (анти-Pd-1) у участников с распространенной и/или метастатической меланомой, которые ранее не получали лечения

- Номер протокола данного исследования: ВР41054
- Идентификатор ClinicalTrials.gov данного исследования: NCT03875079
- Номер EudraCT данного исследования: 2018-003872-11