

Résultats des essais cliniques - Résumé pour les non-initiés

Une étude visant à évaluer l'innocuité du RO6874281 associé au pembrolizumab chez les personnes atteintes d'un cancer de la peau qui s'est développé ou propagé dans l'organisme, ainsi que l'efficacité de cette association médicamenteuse expérimentale.

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

À propos de ce résumé

Il s'agit d'un résumé des résultats d'un essai clinique (appelé "étude" dans ce document) - rédigé pour :

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

Ce résumé est basé sur les informations connues au moment de la rédaction (mars 2023). Il est possible que d'autres informations soient maintenant connues.

L'étude a débuté en juin 2019 et a été interrompue en juillet 2022 parce que l'entreprise pharmaceutique Roche a décidé de donner la priorité au développement d'autres médicaments potentiellement plus efficaces, et non pas parce que trop de personnes présentaient des effets secondaires inquiétants ou parce que le médicament expérimental n'était pas efficace.

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

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

Contenu du résumé

1. Informations générales sur cette étude
2. Qui a participé à cette étude ?
3. Que s'est-il passé pendant l'étude ?
4. Quels ont été les résultats de l'étude ?
5. Quels ont été les effets secondaires ?
6. Comment cette étude a-t-elle aidé la recherche ?
7. D'autres études sont-elles prévues ?
8. Où puis-je trouver plus d'informations ?

Merci aux personnes qui ont participé à cette étude

Les personnes qui ont participé à cette étude étaient atteintes d'un cancer de la peau (mélanome) qui s'est développé ou s'est propagé dans le corps et qui ne peut être enlevé par la chirurgie. Elles ont aidé les chercheurs à répondre à des questions importantes sur l'innocuité de la combinaison expérimentale de médicaments et sur son efficacité dans le traitement de cette maladie.

Informations clés sur cette étude

- Cette étude a été réalisée pour évaluer la sécurité d'un médicament expérimental appelé RO6874281 et son efficacité lorsqu'il est administré avec le pembrolizumab à des personnes atteintes d'un cancer de la peau (mélanome) qui s'est développé ou propagé dans le corps et qui n'a pas pu être enlevé par une intervention chirurgicale.
- Le RO6874281 et le pembrolizumab sont des médicaments qui aident le système immunitaire à rechercher et à combattre les cellules cancéreuses (ce que l'on appelle les "immunothérapies").
- Cette étude a porté sur 83 personnes dans 7 pays
- Les principaux résultats en matière de sécurité sont les suivants :
 - 99% des personnes (82 sur 83) prenant le RO6874281 et le pembrolizumab ont eu des effets secondaires non graves (problèmes médicaux non désirés) liés au RO6874281.
 - 30% des personnes (25 sur 83) ont eu des effets secondaires graves - définis comme une hospitalisation de courte ou de longue durée et pouvant, dans de rares cas, mettre leur vie en danger - liés au RO6874281.
- Aucune personne participant à cette étude n'a arrêté de prendre le RO6874281 et le pembrolizumab en raison d'un effet secondaire lié au RO6874281.
- Dans l'ensemble des groupes de traitement, entre 1 personne sur 20 (5 %) et 1 personne sur 4 (25 %) ont répondu au traitement (réduction de la taille du cancer ou disparition du cancer) par le RO6874281 et le pembrolizumab.
- Cette étude n'a pas inclus autant de personnes que prévu parce que l'entreprise 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 personnes présentaient des effets secondaires inquiétants ou parce que le médicament expérimental n'était pas efficace

1. Informations générales sur cette étude

Pourquoi cette étude a-t-elle été réalisée ?

Le mélanome est un type de cancer qui se développe généralement dans la peau. Il commence dans des cellules appelées mélanocytes, qui produisent le pigment de la mélanine qui donne sa couleur à la peau. Dans la suite de ce document, le terme "cancer de la peau" est utilisé 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 plus avancé, le cancer de la peau s'est développé (on dit qu'il est "avancé") ou s'est propagé à d'autres organes du corps (on dit qu'il est "métastatique") et il est plus difficile à traiter.

Les traitements actuels des cancers de la peau avancés et métastatiques qui ne peuvent être enlevés par la chirurgie (appelés cancers de la peau "non résécables") 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 combinaison de traitements d'immunothérapie a été examinée dans le cadre de cette étude afin de déterminer si elle est sûre et si elle peut offrir de meilleurs résultats pour les personnes atteintes d'un cancer de la peau avancé ou métastatique qui ne peut être enlevé par la chirurgie.

Quels étaient les médicaments utilisés dans le cadre de l'étude ?

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

- Le RO6874281 est un médicament expérimental car les autorités sanitaires ne l'ont pas approuvé pour le traitement du cancer.
- Le RO6874281 est similaire à un type de molécule produite naturellement par l'organisme, appelée cytokine (on dit "sye-tow-kine"), qui stimule le système immunitaire. Ce type de médicament est connu sous le nom d'"immunothérapie
- RO6874281 s'associe à une structure des tumeurs cancéreuses appelée FAP, abréviation de fibroblast activation protein-alpha (protéine d'activation des fibroblastes). La FAP fait partie du tissu conjonctif nécessaire à la croissance des tumeurs solides. Le RO6874281 délivre l'immunothérapie aux cellules immunitaires qui filtrent 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 qui est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement de plusieurs types de cancer, y compris le cancer de la peau à un stade précoce, avancé et métastatique.

- Vous le prononcez "pem-broh-LIZ-yoo-mab".
- Le pembrolizumab est un type de médicament d'immunothérapie appelé inhibiteur de point de contrôle ou IPC. Il bloque l'interaction entre une protéine appelée PD-1, qui se trouve sur les cellules du système immunitaire, et PD-L1, qui peut se trouver sur les

cellules cancéreuses. PD-L1 "cache" le cancer au système immunitaire. Le blocage de cette interaction permet au système immunitaire de voir les cellules cancéreuses. Le RO6874281 a été testé avec le pembrolizumab dans cette étude.

Que voulaient découvrir les chercheurs ?

Les chercheurs ont mené cette étude pour déterminer le degré de sécurité du RO6874281 et du pembrolizumab lorsqu'ils sont pris ensemble - en vérifiant combien de personnes ont eu des effets secondaires et quels ont été ces effets lorsqu'elles ont pris l'association médicamenteuse expérimentale au cours de cette étude (voir la section 5 "Quels ont été les effets secondaires ?").

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

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

- Quelle était la sécurité du RO6874281 en association avec le pembrolizumab pour les personnes atteintes d'un cancer de la peau avancé ou métastatique ?
- Quelle est l'efficacité du RO6874281, administré en association avec le pembrolizumab, chez les personnes atteintes d'un cancer de la peau avancé ou métastatique ?

De quel type d'étude s'agit-il ?

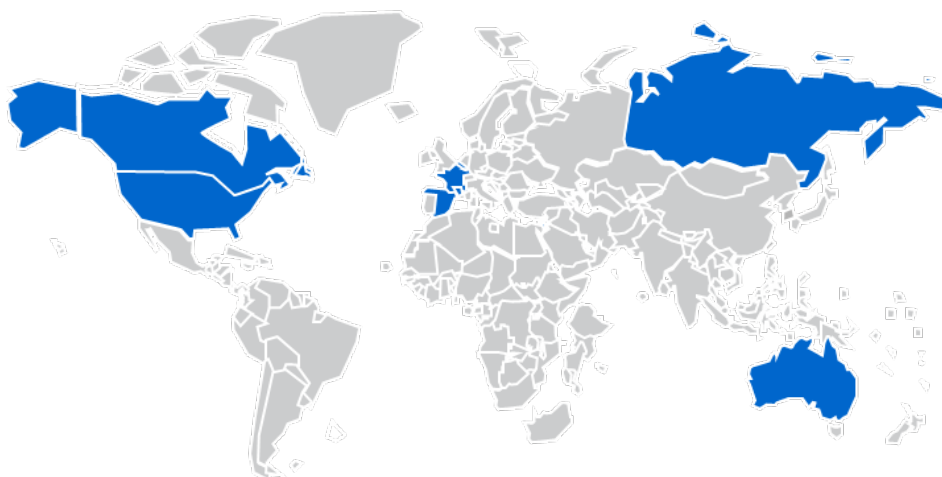
Il s'agissait d'une étude de "phase I", ce qui signifie qu'il s'agissait de l'une des premières études portant sur le traitement par RO6874281 et pembrolizumab chez les personnes atteintes d'un cancer de la peau. 83 personnes atteintes d'un cancer de la peau ont reçu le RO6874281 et le pembrolizumab, et les chercheurs ont effectué des tests médicaux sur les participants afin d'en savoir plus sur le RO6874281 et le pembrolizumab.

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

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

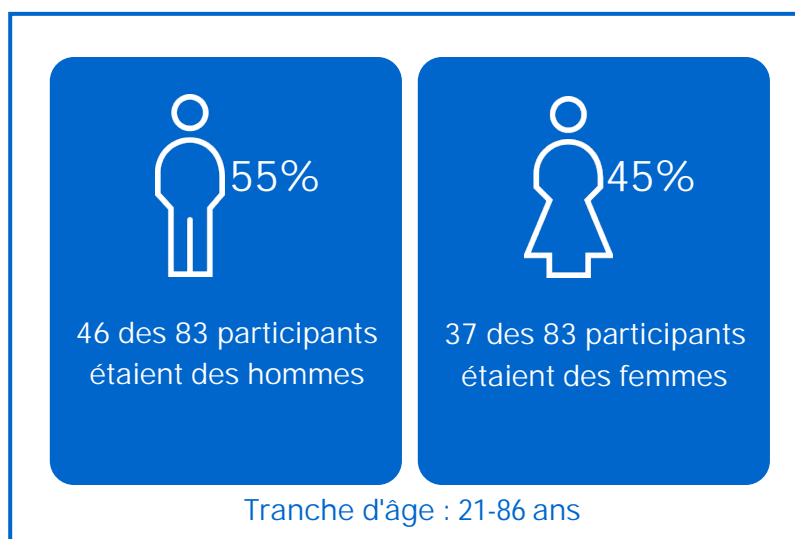
L'étude s'est déroulée dans 23 centres d'étude répartis dans 7 pays d'Europe, d'Océanie et d'Amérique du Nord. La carte suivante montre les pays où l'étude a eu lieu.

Australie
Belgique
Canada
France
Russie
Espagne
États-Unis



2. Qui a participé à cette étude ?

Dans cette étude, 83 personnes atteintes d'un cancer de la peau avancé ou métastatique ont participé. Ces personnes étaient âgées de 21 à 86 ans. 46 des 83 personnes (55%) étaient des hommes et 37 des 83 personnes (45%) étaient des femmes.



Pour participer à l'étude, les personnes devaient répondre à certains critères médicaux. Ceci afin de s'assurer que le médicament à l'étude soit administré de la manière la plus sûre possible et afin que les chercheurs puissent voir comment le médicament à l'étude a fonctionné chez les personnes souffrant d'une condition médicale similaire. Les principaux critères auxquels les participants devaient satisfaire sont énumérés ci-dessous.

Les personnes peuvent participer à l'étude si elles :

- étaient âgés de plus de 18 ans

- Un cancer de la peau avancé ou métastatique a été diagnostiqué et n'a pas pu être enlevé par la chirurgie.
- n'ont pas été traités pour un cancer de la peau ou leur cancer s'est aggravé après un traitement par une immunothérapie CPI ou une thérapie ciblée spécifique (appelée inhibiteur BRAF).

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

- avoir déjà eu certains effets secondaires liés au traitement du cancer et/ou aux immunothérapies
- avoir reçu certains médicaments ou traitements auparavant, y compris pour un cancer de la peau qui s'était étendu au cerveau ou à la moelle épinière et ne provoquait pas de symptômes.
- souffrir de certaines autres maladies ou conditions médicales, y compris d'autres types de cancer, de maladies auto-immunes, d'infections ou de problèmes pulmonaires, hépatiques ou cardiaques.
- étaient enceintes ou allaitaient

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

L'étude s'est déroulée en trois parties :

- Dans la première partie (essai d'innocuité), les chercheurs ont examiné l'innocuité du RO6874281 lorsqu'il est administré associé au pembrolizumab chez un petit nombre de personnes qui avaient été ou n'avaient pas été traités par un IPC auparavant. Les chercheurs ont également examiné l'efficacité de la combinaison de traitements. 16 personnes ont participé à la première partie de l'étude
- Dans la deuxième partie, les chercheurs ont examiné l'innocuité du RO6874281 lorsqu'il est administré en même temps que d'autres médicaments. pembrolizumab dans un groupe plus important de personnes n'ayant jamais reçu de traitement par IPC. La deuxième partie n'a pas eu lieu - les chercheurs ont décidé qu'il était plus important de commencer la troisième partie et d'administrer le traitement aux personnes ayant déjà reçu un traitement par IPC. En effet, les personnes dont le cancer de la peau s'aggrave après un traitement par IPC n'ont pas beaucoup d'autres options thérapeutiques à leur disposition. Ces personnes ont davantage besoin de nouveaux traitements que celles qui n'ont jamais reçu de traitement par IPC.
- Dans la partie III (extension), les chercheurs ont examiné l'innocuité du RO6874281 associé au pembrolizumab et leur efficacité dans un groupe plus large de personnes ayant déjà reçu un traitement d'IPC. 67 personnes ont participé à la troisième partie de l'étude.

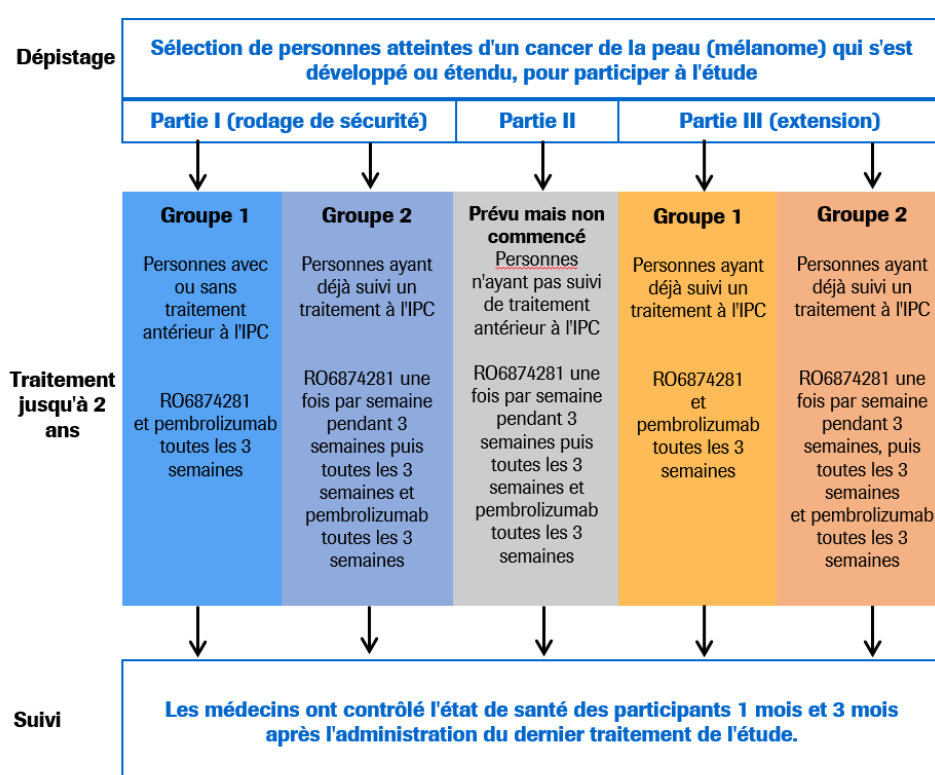
Au cours de l'étude, des groupes de personnes ont reçu le RO6874281 associé au pembrolizumab dans 2 programmes de traitement différents, comme suit :

- RO6874281 plus pembrolizumab toutes les 3 semaines en perfusion (par la veine),

- RO6874281 administré 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 participants ont pris part à l'étude pendant un maximum de deux ans ou jusqu'à ce que leur cancer commence à s'aggraver ou qu'ils arrêtent le traitement en raison d'effets secondaires ou pour d'autres raisons. Une fois le traitement terminé, les participants ont été invités à revenir au centre d'étude pour une visite de suivi, afin de vérifier leur état de santé général.

L'organigramme de l'étude ci-dessous présente toutes les étapes prévues et les groupes de traitement de l'étude.



L'étude a été interrompue et n'a pas inclus autant de personnes que prévu parce que l'entreprise pharmaceutique (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 personnes présentaient des effets secondaires inquiétants ou parce que le médicament expérimental n'était pas efficace.

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

Quelle est la sécurité du RO6874281 en association avec le pembrolizumab chez les personnes atteintes d'un cancer de la peau avancé ou métastatique ?

Le RO6874281 en association avec le pembrolizumab a montré un profil de sécurité acceptable. On s'attend à ce que des personnes rencontrent des problèmes médicaux indésirables (effets secondaires) lorsqu'elles prennent des médicaments. Dans cette étude, les 83 personnes ont ressenti des effets secondaires - tous les effets secondaires avaient été observés chez d'autres personnes lors d'études antérieures sur le RO6874281 et le pembrolizumab et n'étaient pas inattendus. De plus amples informations sur le type, la gravité et le nombre de personnes ayant présenté des effets secondaires sont fournies dans la section 5.

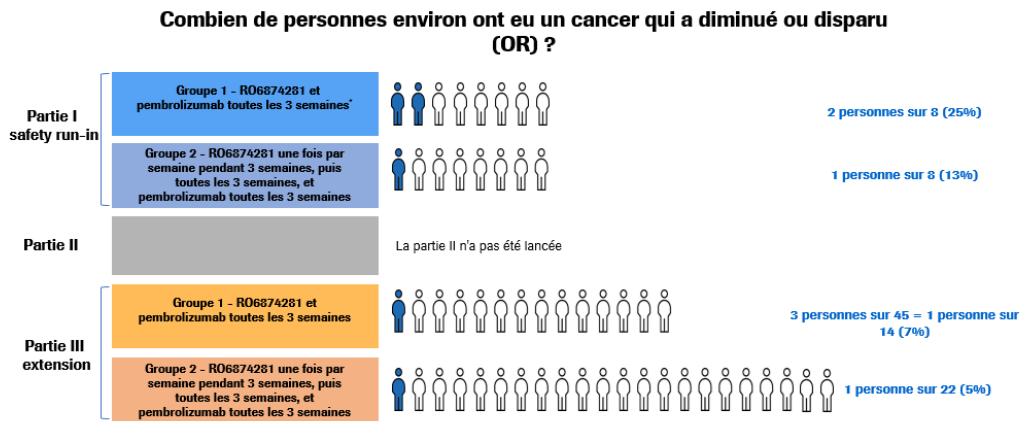
Quelle est l'efficacité du RO6874281 associé au pembrolizumab chez les personnes atteintes d'un cancer de la peau avancé ou métastatique ?

Les chercheurs ont notamment recueilli le nombre de personnes dans chaque groupe :

- dont la taille du cancer a diminué ou dont le cancer a disparu (on parle alors de "réponse objective" ou RO)
- dont l'état du cancer restait identique, ou en a diminué de taille ou a disparu (on parle alors de "contrôle de la maladie" ou DC)

Réponse objective (RO)

- Entre 5 % et 25 % des personnes de chaque groupe ont eu un cancer dont la taille a diminué ou dont le cancer a disparu après le traitement.
- Une personne de l'étude a vu son cancer disparaître (ce que l'on appelle une "réponse complète") - cette personne faisait partie de la partie I, groupe 1.
-



*Les personnes de ce groupe pouvaient avoir bénéficié ou non d'un traitement antérieur à l'IPC. Toutes les personnes des autres groupes avaient déjà reçu un traitement d'IPC. IPC, inhibiteur de point de contrôle (un type d'immunothérapie).

Contrôle des maladies (DC)

- Environ la moitié des personnes ayant participé à cette étude ont eu un cancer dont la taille a diminué ou est restée la même pendant un certain temps. Ce phénomène 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 regroupés de différentes manières :

- Effets secondaires : il s'agit d'effets secondaires qui ne sont pas graves (comme se sentir malade).
- Effets secondaires graves : il s'agit d'effets secondaires graves qui peuvent entraîner une hospitalisation de courte ou de longue durée et, dans de rares cas, mettre la vie en danger.
- Effets secondaires courants : Il s'agit des effets secondaires non graves qui surviennent le plus souvent.
- Effets secondaires graves courants : Il s'agit des effets secondaires graves les plus fréquents

Ils sont décrits dans ce résumé parce que le médecin de l'étude pense que les effets secondaires sont liés au médicament expérimental.

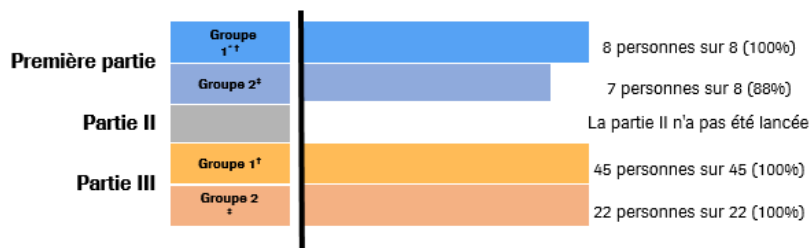
Tous les participants à cette étude n'ont pas eu tous les effets secondaires.

Un aperçu des effets secondaires rapportés par l'une des 83 personnes ayant reçu le RO6874281 en association avec le pembrolizumab dans le cadre de cette étude est présenté dans les sections suivantes.

Effets secondaires et effets secondaires graves

Presque tout le monde (82 personnes sur 83 - 99%) a eu au moins un effet secondaire dû à la prise du RO6874281. Moins de personnes (35 sur 83 - 30%) ont eu des effets secondaires graves. Le tableau ci-dessous montre le nombre de personnes ayant eu un effet secondaire ou un effet secondaire grave dû au RO6874281 et au pembrolizumab, et la manière dont le traitement leur a été administré (appelée "calendrier").

Combien de personnes ont eu des effets secondaires non graves ?



Effets secondaires graves les plus fréquents

Au cours de cette étude, 30 % des personnes ont eu au moins un effet secondaire grave lié à la prise du RO6874281.

Les effets secondaires graves les plus fréquents dont ont souffert 2 personnes ou plus sont indiqués dans le tableau suivant - il s'agit des effets secondaires graves les plus fréquents dans les deux schémas de traitement différents.

Effets secondaires graves les plus fréquents rapportés dans cette étude	Personnes prenant le RO6874281 avec le pembrolizumab toutes les 3 semaines (Groupe 1 dans les parties I et III - 53 personnes au total)	Personnes prenant RO6874281 une fois par semaine pendant 3 semaines, puis toutes les 3 semaines, avec pembrolizumab toutes les 3 semaines (Groupe 2 dans les parties I et III - 30 personnes au total)
Fièvre	4% (2 sur 53)	3% (1 sur 30)
Réaction excessive du système immunitaire (syndrome de libération de cytokines)	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)

Aucune personne n'est décédée d'effets secondaires dus au RO6874281 ou au pembrolizumab. Cependant, 21 personnes sur 83 (25 %) sont décédées au cours de l'étude en raison de :

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

Au cours de l'étude, aucune personne 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 personnes (82 sur 83) ont eu un effet secondaire qui n'était pas grave et que l'on pense être dû à la prise du RO6874281.

Les effets secondaires les plus fréquents qui ont été rapportés par au moins 1 personne sur 3 (30%) en moyenne dans tous les groupes de traitement sont présentés dans le tableau suivant.

Effets secondaires les plus fréquents rapportés dans cette étude	Personnes prenant le RO6874281 avec le pembrolizumab toutes les 3 semaines (Groupe 1 dans les parties I et III. 53 personnes au total)	Personnes prenant le RO6874281 une fois par semaine pendant 3 semaines, puis toutes les 3 semaines, avec le pembrolizumab toutes les 3 semaines. (Groupe 2 dans les parties I et III. 30 personnes au total)
Frissons	40% (21 sur 53)	40% (12 sur 30)
Sensation de malaise (nausée)	38% (20 sur 53)	33% (10 sur 30)
Fièvre	49% (26 sur 53)	60% (18 sur 30)
Lésions du foie - démontrées par des niveaux plus élevés d'une substance appelée "ALT" dans le sang.	36% (19 sur 53)	20% (6 sur 30)
Lésions du foie, du cœur ou des reins - révélées par des niveaux plus élevés d'une substance appelée "AST" dans le sang.	38% (20 sur 53)	30% (9 sur 30)
Faible niveau 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 pouvez trouver des informations sur d'autres effets secondaires (non mentionnés dans les sections ci-dessus) sur les sites Internet énumérés à la fin de ce résumé - voir section 8.

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

Les informations présentées ici proviennent d'une étude unique portant sur 83 personnes atteintes d'un cancer de la peau avancé ou métastatique qui ne pouvait pas être enlevé par la chirurgie. Ces résultats ont permis aux chercheurs d'en savoir plus sur la sécurité du RO6874281, administré en association avec le pembrolizumab, chez les personnes atteintes d'un cancer de la peau avancé.

- Le RO6874281 associé au pembrolizumab a présenté un profil de sécurité acceptable, similaire aux profils de sécurité connus de chacun des médicaments.
- Le traitement par RO6874281 plus pembrolizumab n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire aux personnes ayant reçu un IPC avant le traitement par RO6874281 plus pembrolizumab.

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

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

7. D'autres études sont-elles prévues ?

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

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

Vous pouvez trouver plus d'informations sur cette étude sur les sites web énumérés ci-dessous :

- <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 d'autres questions après avoir lu ce résumé :

- Consultez la plateforme ForPatients et remplissez le formulaire de contact - <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-phase-ib-study-to-evaluate-safety-and-therapeutic-act-73518.html>
- Contactez un représentant de votre bureau local de Roche

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

- Parler avec le médecin de l'étude ou le personnel de l'hôpital ou de la clinique de l'étude

Si vous avez des questions sur votre propre traitement :

- Parlez au médecin en charge de votre traitement

Qui a organisé et financé cette étude ?

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

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

Le titre complet de cette étude est : "Étude de phase IB visant à évaluer l'innocuité et l'activité thérapeutique du RO6874281, une immunocytokine composée d'une variante de l'interleukine 2 ciblant la protéine d'activation des fibroblastes, en association avec le pembrolizumab (anti-Pd-1), chez des participants atteints d'un mélanome avancé et/ou métastatique non encore traité".

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