

## Résumé simplifié des résultats de l'essai clinique

### Étude visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du RO6874281 en association avec l'atezolizumab chez des patients atteints de tumeurs solides avancées ou qui se sont propagées (métastatiques)

Reportez-vous à la fin du résumé pour le titre 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'intention des patients qui ont participé à l'étude.

Ce résumé repose sur les informations connues au moment de sa rédaction (août 2022). Il est possible qu'aujourd'hui il y ait plus d'informations disponibles.

Cette étude a commencé en février 2018 et a été arrêtée en décembre 2021. Cette étude n'a pas été arrêtée parce qu'un trop grand nombre de patients avaient eu des effets secondaires préoccupants ou parce que le médicament expérimental n'avait pas été efficace, mais parce que le laboratoire pharmaceutique, Roche, a décidé de prioriser le développement d'autres médicaments ayant potentiellement plus d'impact.

Une seule étude ne suffit pas à obtenir toutes les informations à propos des risques et des bénéfices d'un médicament expérimental. Il faut de nombreux participants à de nombreuses études pour déterminer tout ce que nous cherchons à savoir. Les résultats de cette étude peuvent être différents des résultats d'autres études évaluant le même médicament expérimental.

- C'est pourquoi vous ne devez pas prendre de décisions en vous basant sur ce seul résumé — vous devez toujours discuter avec votre médecin avant de prendre la moindre décision concernant votre traitement.

#### Sommaire du résumé

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

#### Merci à tous les patients qui ont participé à cette étude

Les patients qui ont participé à cette étude ont aidé les chercheurs à répondre à des questions importantes concernant les tumeurs solides avancées ou qui se sont propagées dans le corps (métastatiques), et à des questions sur le médicament expérimental.

## Informations essentielles sur cette étude

- Cette étude visait à évaluer l'efficacité du RO6874281 lorsqu'il est administré en association avec l'atezolizumab à des patients atteints de tumeurs solides non traitables par une opération chirurgicale ou qui se sont propagées dans le corps (métastatiques).
- Le RO6874281 et l'atezolizumab sont des médicaments qui aident le système immunitaire des patients à rechercher les cellules cancéreuses et à lutter contre elles (on les appelle des « immunothérapies »).
- Dans cette étude, les participants ont reçu soit le RO6874281 et l'atezolizumab soit une chimiothérapie standard.
- L'étude a inclus 256 patients dans 15 pays.
- Les principales découvertes ont été que le nombre de patients dont le cancer avait diminué ou disparu après le traitement (taux de réponse) dépendait du type de cancer et du traitement que les patients avaient reçu auparavant. Aucun nouveau problème de sécurité d'emploi n'a été observé. Le taux de réponse a été maximal chez les patients atteints d'un cancer du col de l'utérus, avec environ 1 patient sur 4 (27 %) répondant au traitement par le RO6874281 et l'atezolizumab.
- Environ 37 % des participants (95 patients sur 254 ayant reçu seulement le RO6874281 et l'atezolizumab et non la chimiothérapie) ont présenté des effets secondaires graves qui ont été considérés comme liés au RO6874281 et à l'atezolizumab.
- Environ 7 % des participants (19 patients sur 254) ont arrêté de prendre le RO6874281 et l'atezolizumab en raison d'effets secondaires.
- Cette étude n'a pas inclus autant de patients que prévu parce que le laboratoire pharmaceutique (Roche) a décidé d'arrêter l'étude. Cette étude n'a pas été arrêtée parce qu'un trop grand nombre de patients avaient eu des effets secondaires ou parce que le médicament expérimental n'avait pas été efficace, mais parce que Roche a décidé de prioriser le développement d'autres médicaments ayant potentiellement plus d'impact.

# 1. Informations générales sur cette étude

## Pourquoi cette étude a-t-elle été menée ?

Les tumeurs solides peuvent se développer dans le poumon, la tête et le cou, la partie inférieure de l'utérus (le col), l'œsophage, qui relie la gorge à l'estomac, ou dans un autre organe. Les médicaments actuels peuvent être très efficaces contre les tumeurs solides, mais ils ne fonctionnent pas très bien pour tout le monde, et certains patients ont des effets secondaires préoccupants.

De nouveaux médicaments sont nécessaires pour les tumeurs solides avancées qui ne peuvent pas être retirées par une opération chirurgicale (ce qu'on appelle les « tumeurs non résécables ») ou pour les tumeurs qui se sont propagées à d'autres parties du corps (ce qu'on appelle les « métastases »).

## Quels étaient les médicaments à l'étude ?

Cette étude s'intéressait particulièrement à un médicament expérimental appelé RO6874281.

- Le RO6874281 est appelé médicament expérimental parce que les autorités de santé ne l'ont pas encore autorisé pour le traitement de tumeurs solides avancées et/ou métastatiques.
- L'étude a été conçue pour évaluer l'efficacité du RO6874281 dans le traitement de certains cancers (comme le cancer du poumon, les cancers de la tête et du cou, le cancer de l'œsophage et le cancer du col de l'utérus).
- Le RO6874281 est similaire à un type de molécule que le corps produit naturellement appelé cytokine (cela se prononce « cy-to-kine »), qui stimule le système immunitaire. Ce type de médicament est connu comme étant une « immunothérapie ».
- Le RO6874281 reconnaît une structure sur les tumeurs nommée FAP. FAP signifie protéine d'activation des fibroblastes alpha (en anglais *fibroblast activation protein-alpha*). La FAP fait partie du tissu conjonctif nécessaire à la croissance des tumeurs solides. Le RO6874281 fournit l'immunothérapie aux cellules immunitaires qui infiltrent les tumeurs solides.
- Le RO6874281 a été conçu pour être administré en association avec d'autres médicaments, comme l'atezolizumab, pour les rendre plus efficaces en stimulant la réponse immunitaire du corps pour lutter contre les cellules cancéreuses.

L'atezolizumab (Tecentriq™) est un médicament standard existant, autorisé par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis et par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement de certains types de cancers de la vessie, du foie, de la peau et du poumon.

- Cela se prononce « a-té-zo-li-zu-mab ».
- L'atezolizumab est un type de médicament d'immunothérapie. Il inhibe une protéine nommée PD-L1, qui peut être présente dans certains cancers. La PD-L1 « cache » le cancer au système immunitaire. Son inhibition donne au système immunitaire le signal d'attaquer les cellules cancéreuses.
- Dans cette étude, le RO6874281 a été testé en association avec l'atezolizumab.

Dans une partie de l'étude, les patients ont reçu soit le RO6874281 en association avec l'atezolizumab, soit des médicaments de chimiothérapie standard pour les patients atteints de cancer du poumon avancé ou métastatique (gemcitabine [Gemzar®] ou vinorelbine [Navelbine™]).

- Gemcitabine se prononce « gème-si-ta-bine ».
- Vinorelbine se prononce « vine-o-rèle-bine ».
- La gemcitabine et la vinorelbine fonctionnent en attaquant les cellules tumorales en croissance.

## Qu'est-ce que les chercheurs souhaitent savoir ?

Les chercheurs ont mené cette étude pour évaluer l'efficacité du RO6874281 en association avec l'atezolizumab. Le plan initial consistait aussi à évaluer l'efficacité comparativement à des médicaments de chimiothérapie standard chez des patients atteints d'un cancer du poumon (reportez-vous à la section 4 « Quels ont été les résultats de l'étude ? »).

Ils cherchaient également à évaluer la sécurité d'emploi du RO6874281 associé à l'atezolizumab, en vérifiant combien de patients présentaient des effets secondaires et quels étaient ces effets secondaires lorsqu'ils prenaient l'association de médicaments expérimentale pendant cette étude (reportez-vous à la section 5 « Quels ont été les effets secondaires ? »).

La question principale à laquelle les chercheurs voulaient répondre était : Est-ce que le RO6874281 administré en association avec l'atezolizumab diminue la taille du cancer chez les patients atteints de tumeurs solides avancées ?

D'autres questions auxquelles les chercheurs voulaient répondre comprenaient celle-ci :

Pendant combien de temps le RO6874281 administré en association avec l'atezolizumab empêche l'aggravation du cancer chez les patients atteints de tumeurs solides avancées ?

## De quel type d'étude s'agissait-il ?

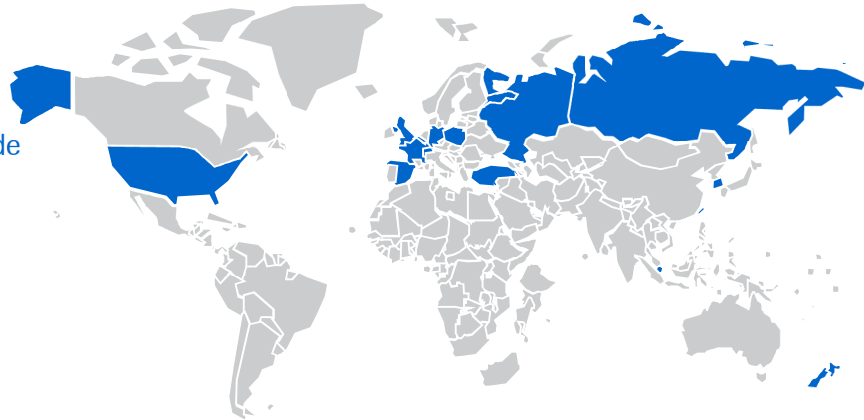
Cette étude était une étude de « phase 2 ». Cela signifie que le RO6874281 et l'atezolizumab ont été testés chez un certain nombre de patients atteints de tumeurs solides avant cette étude.

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

L'étude s'est déroulée de février 2018 à décembre 2021.

Elle a eu lieu dans 42 centres d'étude à travers 15 pays en Asie, Europe, Océanie et Amérique du Nord. La carte ci-dessous montre les pays dans lesquels cette étude a eu lieu.

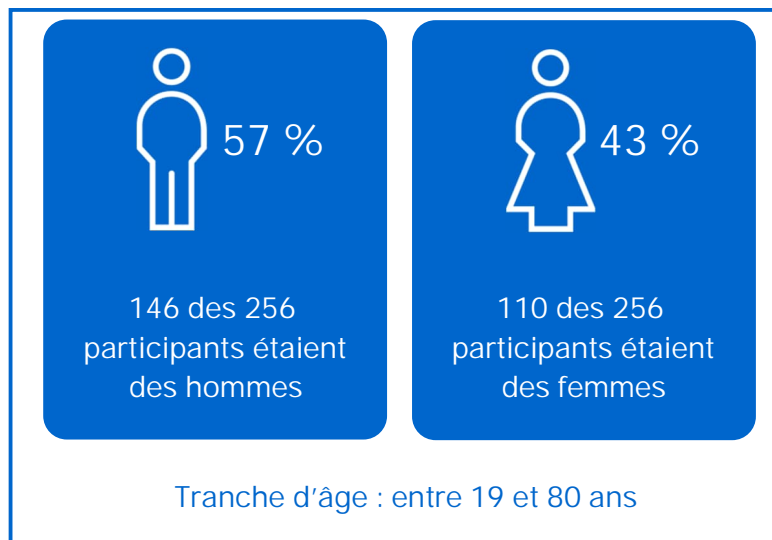
Belgique  
France  
Allemagne  
Israël  
Corée du Sud  
Nouvelle Zélande  
Pologne  
Russie  
Singapour  
Espagne  
Suisse  
Taïwan  
Turquie  
Royaume-Uni  
États-Unis



## 2. Qui a participé à cette étude ?

256 patients atteints de tumeurs solides avancées ont participé à cette étude. Parmi ces 256 patients, 95 avaient un cancer du poumon, 78 avaient un cancer de la tête et du cou, 35 avaient un cancer de l'œsophage et 48 avaient un cancer du col de l'utérus.

Les participants à l'étude avaient entre 19 et 80 ans. 146 des 256 participants (57 %) étaient des hommes et 110 des 256 participants (43 %) étaient des femmes.



Pour participer à l'étude, les patients devaient remplir certains critères, afin de s'assurer que le médicament à l'étude soit administré aux patients de la manière la plus sûre possible, et de sorte que les chercheurs puissent évaluer l'efficacité du médicament à l'étude chez des patients ayant des antécédents médicaux similaires. Les principaux critères que les patients devaient remplir sont énumérés ci-dessous.

Les patients ont pu participer à l'étude si :

- Ils avaient plus de 18 ans
- Ils avaient été diagnostiquées d'une tumeur solide avancée ou métastatique selon certains critères
- Ils avaient reçu certains médicaments auparavant et que leur cancer n'y avait pas répondu, ou était revenu

Les patients n'ont pas pu participer à l'étude si :

- Ils avaient un cancer qui s'était propagé au cerveau ou à la moelle épinière et qui n'avait pas été traité ou qui provoquait des symptômes
- Ils avaient reçu certains médicaments ou traitements auparavant
- Ils avaient certaines autres maladies
- Pour les patientes, elles étaient enceintes ou allaitaient

### 3. Comment l'étude s'est-elle déroulée ?

Pendant l'étude, les patients ont été placés dans des groupes de traitement (groupes A à N) selon le type de leur cancer et, dans certains cas, selon le type de traitement qu'ils avaient reçu auparavant pour leur tumeur.

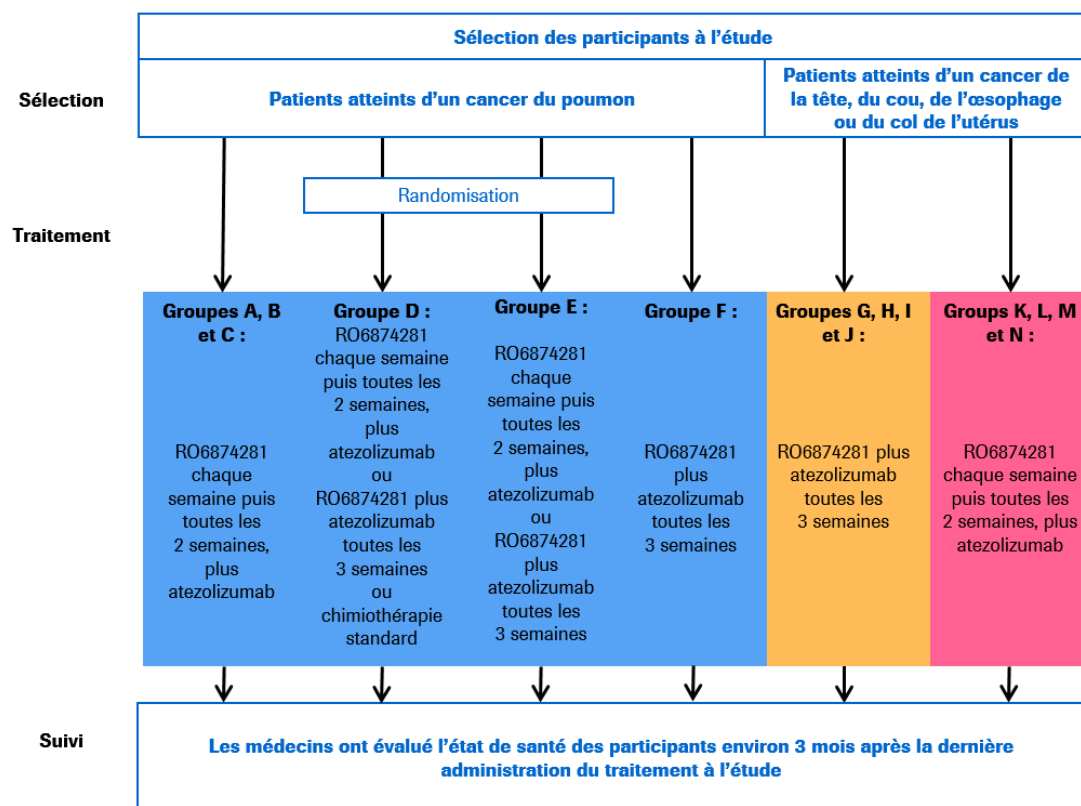
Les participants à l'étude ont reçu le RO6874281 en association avec l'atezolizumab selon les deux schémas de traitement suivants :

- Le RO6874281 chaque semaine plus l'atezolizumab toutes les 2 semaines pendant 4 semaines, puis le RO6874281 plus l'atezolizumab toutes les 2 semaines, administrés par perfusion (dans une veine)  
OU
- Le RO6874281 plus l'atezolizumab administrés par perfusion toutes les 3 semaines.

Certains patients du groupe D devaient recevoir la gemcitabine ou la vinorelbine (chimiothérapie standard) administrés par perfusion, conformément aux directives médicales locales.

Des patients des groupes D et E ont été sélectionnés aléatoirement pour recevoir le traitement (c'est ce qu'on appelle la « randomisation »). Cela signifie qu'il a été décidé au hasard quels médicaments recevraient les patients dans le cadre de l'étude, comme en tirant à pile ou face.

Le diagramme de l'étude montre toutes les étapes et tous les groupes de traitement prévus pour l'étude.



Les participants ont reçu le médicament à l'étude jusqu'à ce que leur cancer commence à s'aggraver ou jusqu'à ce qu'ils arrêtent le traitement en raison d'effets secondaires ou pour d'autres raisons.

Certains patients ont bien répondu au traitement et ont continué à recevoir le RO6874281 plus l'atezolizumab (après avoir terminé la période de traitement prévue dans l'étude) aussi longtemps que le traitement leur a été bénéfique.

Après que les patients ont eu fini de recevoir le médicament à l'étude, on leur a demandé de revenir à leur centre d'étude pour une visite de suivi afin d'évaluer leur état de santé général.

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

Le nombre de patients ayant reçu un traitement dans chaque groupe avant l'arrêt de l'étude a été plus faible que prévu ; les chercheurs n'ont donc pu évaluer l'efficacité des médicaments à l'étude que dans certains des groupes de traitement.

Aucun participant n'avait reçu le traitement dans les groupes C et L au moment où l'étude a été arrêtée et le nombre de participants dans le groupe D était trop faible pour évaluer l'efficacité du RO6874281 en association avec l'atezolizumab ou l'efficacité comparativement aux médicaments de chimiothérapie standard.

Le tableau ci-dessous présente le nombre de patients ayant reçu le traitement dans chaque groupe, le type de leur cancer et s'ils avaient reçu auparavant un certain traitement (appelé « inhibiteur de point de contrôle ») pour être inclus dans chaque groupe.

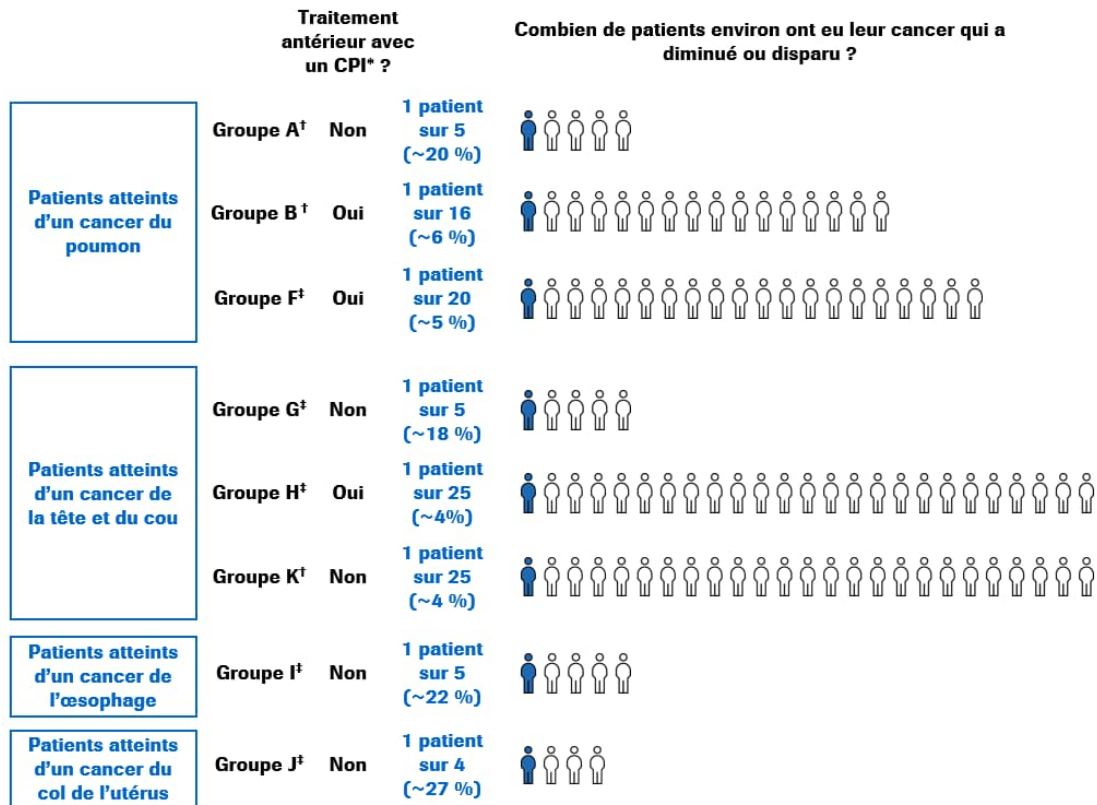


Nom du groupe	Type de cancer	Traitement antérieur avec un médicament appelé CPI (« inhibiteur de point de contrôle »)	Schéma de traitement par RO6874281 plus atezolizumab	Nombre de patients traités	
A	Cancer du poumon	Non	Chaque semaine puis toutes les 2 semaines	26	
B		Oui		32	
C		Non		0	
D		Oui	Chaque semaine puis toutes les 2 semaines OU Toutes les 3 semaines OU Chimiothérapie standard*	3	
				5	
				2	
E		Non	Chaque semaine puis toutes les 2 semaines OU Toutes les 3 semaines	3	
				2	
F		Cancer de la tête et du cou	Oui	Toutes les 3 semaines	22
G			Non		23
H	Oui		30		
I	Non		33		
J		47			
K	Cancer de la tête et du cou	Oui	Chaque semaine puis toutes les 2 semaines	25	
L				0	
M	Cancer de l'œsophage	Oui ou non	Chaque semaine puis toutes les 2 semaines	2	
N	Cancer du col de l'utérus			1	

\*Gemcitabine ou vinorelbine ; ces deux patients ont reçu le RO6874281 et l'atezolizumab après qu'ils ont eu fini de recevoir la chimiothérapie

### Question 1 : Est-ce que le RO6874281 administré en association avec l'atezolizumab diminue la taille du cancer chez les patients atteints de tumeurs solides avancées ?

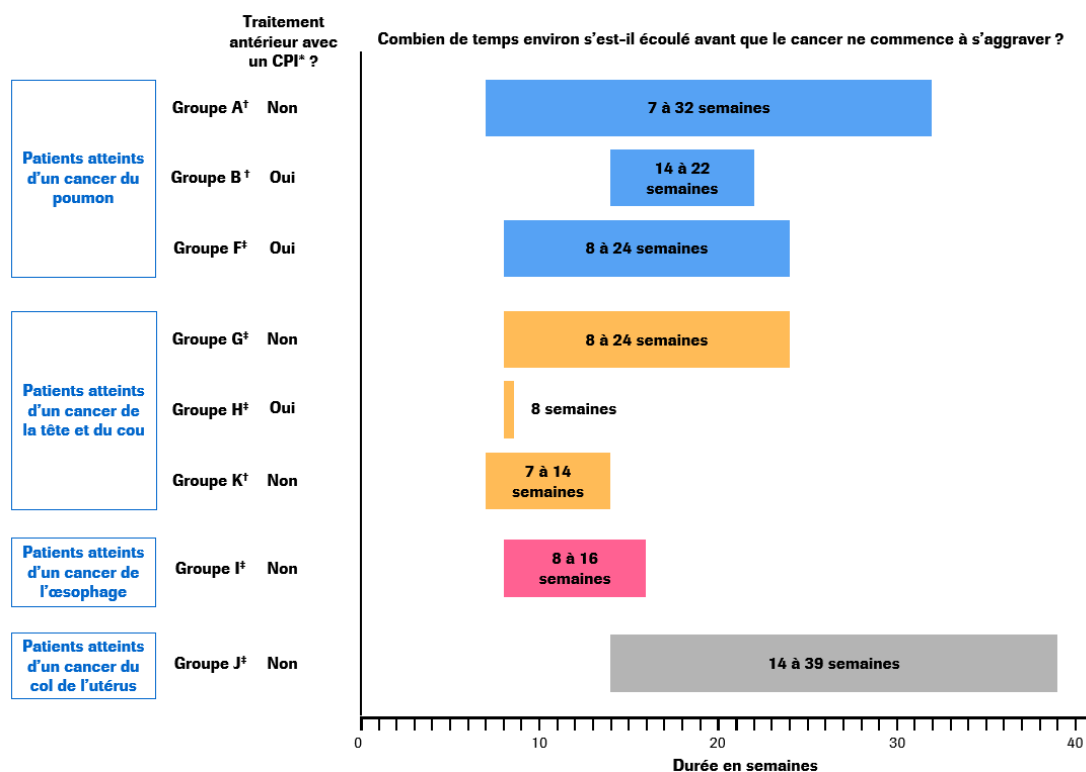
Les chercheurs ont analysé le nombre de patients dont le cancer avait diminué ou disparu après le traitement (c'est ce qu'on appelle le « taux de réponse objective »). Les résultats sont présentés sur la figure ci-dessous. Dans l'ensemble, entre 1 patient sur 4 et 1 patient sur 25 ont répondu au traitement, selon le type de leur cancer et le traitement qu'ils avaient reçu auparavant.



\*CPI = inhibiteur de point de contrôle (un type de médicament)  
<sup>†</sup> RO6874281 plus atezolizumab chaque semaine puis toutes les 2 semaines  
<sup>‡</sup> RO6874281 plus atezolizumab toutes les 3 semaines

### Question 2 : Pendant combien de temps le RO6874281 administré en association avec l'atezolizumab empêche l'aggravation du cancer chez les patients atteints de tumeurs solides avancées ?

Les chercheurs ont analysé le temps écoulé entre le début de l'étude et le début de l'aggravation du cancer (c'est ce qu'on appelle la « survie sans progression »). Les résultats sont présentés sur la figure ci-dessous. Le nombre de semaines correspond à la durée de survie sans progression la plus courte et la plus longue observée pour la plupart des patients (95 %) dans chaque groupe. Sur l'ensemble des groupes de l'étude, la durée la plus courte écoulée avant que le cancer ne commence à s'aggraver a été de 7 à 14 semaines. La durée la plus longue écoulée avant que le cancer ne commence à s'aggraver a été de 14 à 39 semaines sur l'ensemble des groupes.



La durée de survie sans progression la plus courte et la plus longue observée dans le groupe H a été de 8 semaines

\*CPI = inhibiteur de point de contrôle (un type de médicament)

† RO6874281 plus atezolizumab chaque semaine puis toutes les 2 semaines

‡ RO6874281 plus atezolizumab toutes les 3 semaines

Cette section présente uniquement les principaux résultats de l'étude. Vous trouverez des informations à propos de tous les autres résultats sur les sites internet indiqués à la fin de ce résumé (reportez-vous à la section 8).

## 5. Quels ont été les effets secondaires ?

Les effets secondaires (également appelés « réactions indésirables ») sont des symptômes médicaux non voulus (comme un mal de tête) qui surviennent pendant l'étude.

- Les effets secondaires sont décrits dans ce résumé parce que le médecin de l'étude considère qu'ils étaient liés au médicament expérimental.
- Les participants à l'étude n'ont pas tous présenté l'ensemble des effets secondaires.

Les effets secondaires graves et fréquents qui ont été rapportés par l'un des 254 patients ayant reçu le RO6874281 en association avec l'atezolizumab dans cette étude sont décrits dans les sections suivantes. Les deux patients du groupe D qui ont d'abord été traités par chimiothérapie puis par le RO6874281 plus l'atezolizumab n'ont pas été inclus dans cette évaluation de la sécurité d'emploi.

### Effets secondaires graves

Un effet secondaire est considéré comme « grave » s'il met la vie en danger, nécessite des soins en milieu hospitalier ou cause des problèmes persistants.

Pendant cette étude, environ 1 patient sur 3 (37 % ; 95 patients sur 254) a présenté au moins un effet secondaire grave lié au RO6874281 administré en association avec l'atezolizumab.

148 patients (58 %) sont décédés pendant l'étude. Parmi ces patients, 87 % (128 patients sur 148) sont décédés des suites de leur cancer et 12 % (18 patients sur 148) sont décédés en raison de problèmes de santé qui n'ont pas été considérés comme liés au médicament à l'étude ou qui ont été dus à d'autres causes non liées à la santé. Pour 2 des 148 patients qui sont décédés (environ 1 %), le médecin de l'étude a considéré que leur décès pouvait être lié au traitement par le RO6874281 et l'atezolizumab.

Pendant l'étude, environ 7 % des participants (19 patients sur 254) ont décidé d'arrêter de prendre le médicament à l'étude en raison d'effets secondaires.

### Effets secondaires les plus fréquents

Pendant cette étude, 98 % des participants (248 patients sur 254) ont présenté un effet secondaire qui n'a pas été considéré comme grave et qui a été considéré comme lié au traitement à l'étude.

Les effets secondaires les plus fréquents qui ont été rapportés par au moins 1 patient sur 3 (33 %) dans cette étude sont présentés dans le tableau suivant ; ce sont les effets secondaires les plus fréquents sur l'ensemble des groupes de traitement.

Effets secondaires les plus fréquents rapportés dans cette étude	Pourcentage de patients qui ont présenté l'effet secondaire pendant l'étude
Fièvre	80 % (204 sur 254)
Lésion du foie, du cœur ou des reins, mise en évidence par des taux plus élevés de ce qu'on appelle l'« ASAT » dans le sang	39 % (99 sur 254)
Frissons	35 % (90 sur 254)
Faible taux de globules rouges (anémie)	35 % (89 sur 254)
Envie de vomir (nausées)	35 % (89 sur 254)
Lésion du foie, mise en évidence par des taux plus élevés de ce qu'on appelle l'« ALAT » dans le sang	34 % (87 sur 254)
Niveaux d'énergie faibles	32 % (81 sur 254)
Sensation de fatigue	30 % (77 sur 254)

### Autres effets secondaires

Vous trouverez des informations à propos d'autres effets secondaires (non présentés dans les sections ci-dessus) sur les sites internet indiqués à la fin de ce résumé (reportez-vous à la section 8).

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

Les informations présentées ici sont issues d'une seule étude de 256 patients atteints de tumeurs solides avancées. Ces résultats ont aidé les chercheurs à en savoir plus sur la sécurité d'emploi du RO6874281 administré en association avec l'atezolizumab chez les patients atteints de tumeurs solides avancées. L'association du RO6874281 et de l'atezolizumab a montré un profil de sécurité d'emploi acceptable, similaire aux profils de sécurité d'emploi connus de chacun des médicaments. Parce que l'étude a été arrêtée et que le nombre de patients dans chaque groupe a été plus faible que prévu, aucune conclusion n'a pu être tirée à propos de l'efficacité du traitement par le RO6874281 et l'atezolizumab chez les patients atteints de tumeurs solides avancées.

Une seule étude ne suffit pas à obtenir toutes les informations à propos des risques et des bénéfices d'un médicament. Il faut de nombreux participants à de nombreuses études pour déterminer tout ce que nous cherchons à savoir. Les résultats de cette étude peuvent être différents des résultats d'autres études évaluant le même médicament.

C'est pourquoi vous ne devez pas prendre de décisions en vous basant sur ce seul résumé – vous devez toujours discuter avec votre médecin avant de prendre la moindre décision concernant votre traitement.

## 7. D'autres études sont-elles prévues ?

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

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

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

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03386721>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003182-94/results>

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

Si vous avez des questions à propos des résultats :

- Veuillez en parler avec le médecin ou le personnel de l'étude à l'hôpital ou à la clinique où vous avez participé à cette étude.

Si vous avez des questions à propos de votre traitement :

- Veuillez en discuter avec le médecin responsable 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 situe à Bâle, en Suisse.

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

Le titre complet de cette étude est : « Etude de phase II, multicentrique, en ouvert, évaluant l'activité thérapeutique du RO6874281, un anticorps bispécifique ciblant le récepteur de l'interleukine-2 et la protéine d'activation des fibroblastes- $\alpha$  (FAP), en association avec l'atezolizumab (anti-PD-L1), administré par voie intraveineuse, chez des patients atteints de tumeurs solides avancées et/ou métastatiques »

- Le numéro de protocole de cette étude est : BP40234.
- L'identifiant ClinicalTrials.gov de cette étude est : NCT03386721
- Le numéro EudraCT de cette étude est : 2017-003182-94.