

Résultats de l'étude clinique



Promoteur de la recherche : Eisai, Inc.

Médicament étudié : lenvatinib, également appelé « E7080 »

Titre abrégé de l'étude : Étude destinée à savoir dans quelle mesure le lenvatinib et le pembrolizumab agissent ensemble et à déterminer leur sécurité d'emploi chez des patients atteints d'uncancer du foie appelé « carcinome hépatocellulaire »

Merci !

Vous avez participé à cette étude clinique portant sur un médicament expérimental appelé « E7080 », également connu sous le nom de « lenvatinib », qui était administré en même temps qu'un autre médicament appelé « pembrolizumab ». Grâce à vous et à tous les patients qui y ont participé, les chercheurs ont pu en apprendre davantage sur le lenvatinib, administré avec le pembrolizumab, et sur la manière dont celui-ci pourrait aider les personnes atteintes d'un certain type de cancer du foie appelé « carcinome hépatocellulaire ». Le « cancer » est un terme désignant des maladies caractérisées par le fait que les cellules de l'organisme se divisent de manière incontrôlée et se propagent à d'autres parties de celui-ci.

Eisai, une société pharmaceutique japonaise et le promoteur de cette étude, remercie tous les patients qui y ont participé pour la contribution qu'ils ont apportée. Eisai s'engage à améliorer la santé en poursuivant ses recherches dans des domaines où les besoins restent insatisfaits et à vous communiquer les résultats de l'étude à laquelle vous avez pris part.

Eisai a préparé ce résumé avec un organisme de rédaction médicale et réglementaire appelé « Certara Synchrogenix ».

Si vous avez pris part à l'étude et avez des questions sur ses résultats, veuillez contacter le médecin ou le personnel du centre dans lequel vous avez participé à celle-ci.

Que s'est-il passé depuis le début de l'étude ?

L'étude a commencé en février 2017.

L'étude a inclus 163 patients répartis dans 24 centres menant celle-ci en France, en Italie, au Japon, dans la Fédération de Russie, en Espagne, au Royaume-Uni et aux États-Unis. Parmi les 163 patients, 104 ont reçu au moins 1 dose du traitement expérimental.

Le promoteur de l'étude a analysé les données recueillies jusqu'en novembre 2022 et a rédigé un rapport des résultats. Ce document est un résumé de ce rapport.

Pourquoi cette recherche était-elle nécessaire ?

Les chercheurs désiraient trouver une autre façon de traiter les personnes atteintes d'un cancer du foie. Les traitements standard pour les personnes atteintes d'un cancer du foie sont, notamment, l'intervention chirurgicale et des traitements qui permettent de réduire la taille des tumeurs. Cependant, ces traitements ne sont pas efficaces pour toutes les personnes atteintes d'un cancer du foie, en particulier si celui-ci est à un stade avancé. Les chercheurs voulaient donc en apprendre davantage sur de nouveaux traitements susceptibles d'aider certaines de ces personnes.

Le lenvatinib empêche la croissance des tumeurs en bloquant les signaux qui indiquent aux cellules cancéreuses qu'elles doivent se développer. Il empêche également les cellules cancéreuses de former les nouveaux vaisseaux sanguins dont elles ont besoin pour continuer à se développer. Le pembrolizumab permet de réduire la taille des tumeurs en aidant le système immunitaire à identifier les cellules cancéreuses et à les prendre pour cible.

Les chercheurs collaborant à cette étude voulaient savoir si le lenvatinib et le pembrolizumab agissent lorsqu'ils sont administrés ensemble à des patients atteints d'un cancer du foie. Ils ont également voulu savoir si les patients avaient eu des problèmes de santé pendant l'étude.

Dans le cadre de cette étude, les chercheurs voulaient obtenir des réponses aux questions principales suivantes :

- Dans quelle mesure le lenvatinib, lorsqu'il a été administré en même temps que le pembrolizumab, a-t-il été efficace pour réduire la taille des tumeurs de patients atteints d'un cancer du foie ?
- Lorsque le traitement expérimental a été efficace chez des patients atteints d'un cancer du foie, combien de temps cela a-t-il duré ?
- De quels événements indésirables les patients recevant le lenvatinib et le pembrolizumab ont-ils fait l'expérience ? Un événement indésirable est un problème de santé qui peut être causé par le médicament expérimental, mais pas forcément.

Il est important de savoir que cette étude a été conçue de sorte à obtenir des réponses précises aux questions indiquées ci-dessus. Les chercheurs avaient également d'autres questions dont les réponses leur permettraient d'en apprendre davantage sur la façon dont le lenvatinib et le pembrolizumab agissent ensemble. Cependant, celles-ci n'étaient pas les principales questions ayant guidé la conception de l'étude.

Quelle était la nature de l'étude ?

Pour répondre à ces questions, les chercheurs ont demandé la contribution d'hommes et de femmes âgés d'au moins 18 ans. Les patients qui ont participé à l'étude étaient âgés de 47 à 86 ans. Parmi ces patients, 81 % étaient des hommes et 19 % étaient des femmes.

L'étude comportait 2 parties :

- **1^{ère} partie** : Les chercheurs voulaient en apprendre davantage sur la sécurité d'emploi de 2 doses de lenvatinib différentes lorsque celui-ci était pris en même temps que le pembrolizumab.
- **2^e partie** : Les chercheurs voulaient savoir dans quelle mesure le lenvatinib et le pembrolizumab agissent ensemble pour réduire la taille des tumeurs des patients atteints d'un cancer du foie. Ils voulaient également savoir pendant combien de temps le traitement expérimental continuait à être efficace chez les patients.

Tous les patients qui ont participé à cette étude avaient un cancer du foie qui ne pouvait pas être retiré par une intervention chirurgicale.

Les patients dont le cancer du foie touchait au moins 50 % de celui-ci, ceux dont le cancer du foie s'était propagé au conduit cholédoque (le canal qui transporte la bile) et ceux qui avaient déjà reçu du lenvatinib ne pouvaient pas participer à l'étude.

Cette étude était menée « en ouvert ». Cela signifie que les médecins et le personnel collaborant à l'étude, de même que le promoteur savaient quel traitement expérimental était administré aux patients, et que ces derniers le savaient également.

Le traitement expérimental a été administré pendant des périodes durant 21 jours appelées « cycles de traitement ». La quantité de lenvatinib et de pembrolizumab reçue par les patients était mesurée en milligrammes (mg) et a été calculée en fonction de leur poids. Les patients qui pesaient moins de 60 kg ont reçu une dose initiale de lenvatinib de 8 mg par jour. Les patients qui pesaient au moins 60 kg ont reçu une dose initiale de lenvatinib de 12 mg par jour. Tous les patients ont reçu du pembrolizumab à raison de 200 mg toutes les 3 semaines.

Les gélules de lenvatinib ont été prises par voie orale. Le pembrolizumab a été administré à l'aide d'une aiguille introduite dans une veine, autrement dit « par voie intraveineuse » ou « par voie IV ».

- **1^{ère} partie** : Chaque patient(e) a reçu une première dose de lenvatinib et de pembrolizumab pendant 1 cycle de traitement (de 21 jours). Les patients ayant terminé le premier cycle pouvaient prendre part à la 2^e partie.
- **2^e partie** : Les patients ont continué à prendre la même dose de lenvatinib et de pembrolizumab jusqu'à ce que l'un des événements suivants se produise :
 - Leur cancer s'est aggravé
 - Ils ont fait l'expérience d'une toxicité ayant entraîné la fin de leur participation à l'étude
 - Ils ont choisi d'abandonner l'étude ou de retirer leur consentement à participer à celle-ci
 - Le promoteur a décidé de mettre fin à l'étude

La figure ci-dessous montre la façon dont le traitement a été administré dans le cadre de l'étude à laquelle vous avez pris part



104
patients ont pris
le traitement



Les patients ont pris du
lenvatinib par voie orale
tout en recevant du
pembrolizumab par voie
intraveineuse.



Chaque cycle de
traitement a duré
21 jours.

Que s'est-il passé pendant l'étude ?

Avant le début de l'étude, les médecins collaborant à celle-ci ont fait passer à tous les patients un bilan de santé complet afin de vérifier qu'ils pouvaient y participer.

Les médecins ou le personnel collaborant à l'étude ont également :

- fait passer un examen physique à chaque patient(e) et vérifié les médicaments pris par celui-ci/celle-ci avant le début de sa participation à l'étude
- vérifié la santé cardiaque de chaque patient(e)
- prélevé des échantillons de sang et recueilli des échantillons d'urine afin de réaliser des analyses
- fait passer à chaque patient(e) des examens d'imagerie de son cerveau, de ses os et du reste de son corps afin d'évaluer ses tumeurs

Pendant le traitement administré au cours de la 1^{ère} et de la 2^e partie, les médecins ou le personnel collaborant à l'étude ont :

- fait passer, si nécessaire, à chaque patient(e) des examens d'imagerie de son cerveau, de ses os et du reste de son corps afin d'évaluer ses tumeurs
- prélevé des échantillons de sang et recueilli des échantillons d'urine afin de réaliser des analyses
- vérifié si chaque patient(e) prenait d'autres médicaments et, dans ce cas, lesquels
- vérifié si chaque patient(e) avait fait l'expérience d'événements indésirables et, dans ce cas, lesquels

Dans les 30 jours qui ont suivi leur dernière dose, tous les patients sont revenus au centre menant l'étude.

Les patients ont fait l'objet des procédures suivantes :

- Examen physique
- Vérification de l'état de santé de leur cœur
- Prélèvement d'échantillons de sang et recueil d'échantillons d'urine pour la réalisation d'analyses
- Répondre à des questions destinées à savoir s'ils avaient fait l'expérience de réactions indésirables et à connaître les médicaments qu'ils prenaient

Les médecins ou le personnel collaborant à l'étude ont continué à vérifier l'état de santé des patients toutes les 12 semaines pendant les 2 ans qui ont suivi l'inclusion du dernier/de la dernière patient(e) dans la 2^e partie de l'étude ou jusqu'à ce que le/la patient(e) retire son consentement.

La figure ci-dessous montre la façon dont l'étude a été menée.

Comment cette étude s'est-elle déroulée ?

Avant le début de l'étude

Afin de vérifier que chaque patient(e) pouvait participer à l'étude, les médecins ou le personnel collaborant à celle-ci ont :

- confirmé que tous les patients étaient atteints d'un cancer du foie
- vérifié la santé cardiaque de chaque patient(e)
- prélevé des échantillons de sang et recueilli des échantillons d'urine
- fait passer à chaque patient(e) des examens d'imagerie afin d'évaluer sa tumeur

Pendant la période de traitement

Tous les patients qui ont pu participer à l'étude ont reçu la dose de traitement expérimental qui leur avait été attribuée.

Les médecins ou le personnel collaborant à l'étude :

- ont continué à vérifier l'état de santé des patients
- ont demandé aux patients s'ils avaient eu des problèmes de santé et quels médicaments ils prenaient

Après leur dernière dose

Tous les patients sont revenus au centre menant l'étude dans les **30 jours** qui ont suivi la prise de leur dernière dose de traitement expérimental.

Les médecins ou le personnel collaborant à l'étude ont fait passer aux patients des bilans de santé finaux, leur ont prélevé des échantillons de sang et ont recueilli des échantillons de leur urine, et ont continué à vérifier leur état de santé toutes les 12 semaines.

Quels ont été les résultats de l'étude ?

Ce document est un résumé des principaux résultats. Les résultats concernant chacun des patients pourraient ne pas correspondre à ceux présentés dans ce résumé et n'y sont pas mentionnés. Mais les résultats de tous les patients ont été inclus dans ce résumé des résultats. La liste complète des questions auxquelles les chercheurs voulaient répondre figure sur les sites internet mentionnés à la fin de ce résumé. Si un rapport complet des résultats de l'étude est disponible, vous pourrez également le consulter sur ces sites internet.

Les chercheurs examinent les résultats de nombreuses études afin de décider quels traitements pourraient être les plus efficaces et les mieux tolérés. Ces résultats sont peut-être différents de ceux obtenus lors d'autres études. Il est également possible que d'autres études aient permis d'obtenir de nouvelles informations. Avant de prendre la moindre décision concernant votre traitement, veuillez à toujours consulter un médecin.

Les résultats présentés dans cette section sont ceux obtenus pour 100 patients ayant reçu un traitement contre le cancer du foie pour la première fois.

Dans quelle mesure le lenvatinib, lorsqu'il a été administré en même temps que le pembrolizumab, a-t-il été efficace pour réduire la taille des tumeurs de patients atteints d'un cancer du foie ?

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont examiné les résultats des examens d'imagerie de patients atteints d'un cancer du foie. Les chercheurs ont ensuite vérifié la tumeur de chaque patient(e) pour voir si sa taille avait diminué ou si celle-ci avait complètement disparu après l'administration du traitement expérimental.

Afin d'évaluer si la taille de la tumeur du/de la patient(e) avait diminué, les chercheurs ont également utilisé les lignes directrices suivantes :

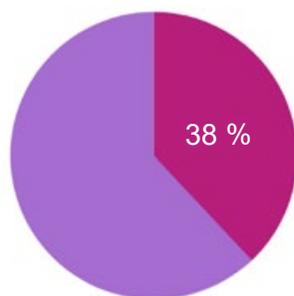
- Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (également appelés « RECIST 1.1 » [Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1])
- Critères RECIST modifiés pour le cancer du foie (également appelés « mRECIST »)

Dans l'ensemble, les chercheurs ont pu observer ce qui suit :

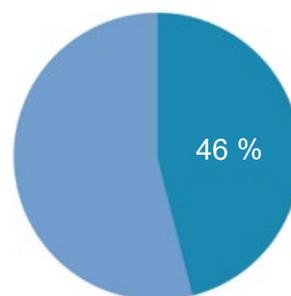
- D'après les critères RECIST 1.1, la taille de la tumeur de 38 patients atteints d'un cancer du foie sur 100 (38 %) a diminué
- D'après les critères mRECIST, la taille de la tumeur de 46 patients atteints d'un cancer du foie sur 100 (46 %) a diminué

Le tableau ci-dessous illustre la proportion de patients dont la taille de la tumeur a diminué

Patients dont la taille de la tumeur a diminué après qu'ils ont reçu le traitement expérimental



D'après les critères **RECIST 1.1**, la taille de la tumeur de **38 %** des patients atteints d'un cancer du foie a diminué



D'après les critères **mRECIST**, la taille de la tumeur de **46 %** des patients atteints d'un cancer du foie a diminué

Lorsque le traitement expérimental a été efficace chez des patients atteints d'un cancer du foie, combien de temps cela a-t-il duré ?

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont examiné les résultats des patients atteints d'un cancer du foie chez lesquels le traitement expérimental a été efficace.

D'après les critères mRECIST, chez les patients dont la taille de la tumeur avait diminué, la durée médiane pendant laquelle le traitement expérimental a continué à être efficace sur celle-ci a été de 17 mois. Cela signifie que pour la moitié des tumeurs sur lesquelles le traitement expérimental a eu un effet, cet effet a perduré plus de 17 mois, et que l'effet sur l'autre moitié a perduré moins de 17 mois.

La durée médiane pendant laquelle le traitement expérimental a continué à être efficace sur la tumeur des patients n'a pas pu être calculée selon les critères RECIST 1.1 car la tumeur s'est aggravée chez un petit nombre de patients.

Quels ont été les problèmes de santé des patients ?

Les problèmes de santé qui surviennent au cours des études cliniques sont appelés « événements indésirables ». Un événement indésirable est qualifié de « grave » lorsqu'il met en danger la vie du/de la patient(e), qu'il entraîne des problèmes à long terme ou que le/la patient(e) doit être hospitalisé(e).

Cette section est un résumé des événements indésirables survenus pendant cette étude. Ces problèmes de santé peuvent être causés par le médicament expérimental, mais pas forcément. Les sites internet mentionnés à la fin de ce résumé pourraient contenir de plus amples informations sur les problèmes de santé survenus dans le cadre de cette étude. De nombreuses recherches sont nécessaires pour savoir si un médicament expérimental cause un problème de santé.

Les résultats présentés dans cette section sont ceux obtenus pour 100 patients ayant reçu un traitement contre le cancer du foie pour la première fois.

Chez combien de patients des événements indésirables sont-ils survenus ?

Au cours de cette étude, 99 patients (99 %) ont fait l'expérience d'événements indésirables.

Le tableau ci-dessous illustre le nombre de patients ayant fait l'expérience d'événements indésirables au cours de cette étude.

Événements indésirables survenus au cours de l'étude

	Sur 100 patients ayant pris part à l'étude
Chez combien de patients des événements indésirables sont-ils survenus ?	99 (99 %)
Chez combien de patients des événements indésirables graves sont-ils survenus ?	74 (74 %)
Combien de patients ont cessé de recevoir le lenvatinib ou le pembrolizumab en raison d'événements indésirables ?	47 (47 %)

Quels ont été les événements indésirables graves les plus fréquents ?

Au cours de cette étude, 74 patients (74 %) ont fait l'expérience d'événements indésirables graves. Parmi ces 74 patients, 43 ont fait l'expérience d'événements indésirables graves que les médecins collaborant à l'étude ont estimé avoir été causés par le traitement expérimental. Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été :

- Une augmentation du taux de bilirubine (produit de la dégradation des globules rouges)
- Un endommagement du cerveau causé par des problèmes au niveau du foie
- De la fièvre

Le tableau ci-dessous présente les événements indésirables graves survenus chez au moins 3 patients ayant participé à l'étude. D'autres événements indésirables graves sont survenus mais ils ont concerné moins de patients. Ces autres événements indésirables graves ont été inclus dans le rapport complet.

Événements indésirables graves survenus au cours de l'étude

	Sur 100 patients ayant pris part à l'étude
Augmentation du taux de bilirubine	9 (9 %)
Endommagement du cerveau causé par des problèmes au niveau du foie	6 (6 %)
Fièvre	5 (5 %)
Douleur abdominale	4 (4 %)
Infection des poumons	4 (4 %)
Problème au niveau du cœur causé par un blocage du flux sanguin	3 (3 %)
Crise cardiaque	3 (3 %)
Formation de cicatrices dans le foie	3 (3 %)
Infection des parties du corps qui recueillent l'urine et l'évacuent	3 (3 %)
Chute	3 (3 %)
Augmentation du taux d'ASAT ^a	3 (3 %)

Abréviations : ASAT = aspartate aminotransférase

^aL'ASAT est une enzyme présente dans le foie qui permet aux médecins de vérifier son état de santé. L'augmentation des taux d'ASAT pourrait signifier que le foie ne fonctionne pas correctement.

Au cours de l'étude, dix-huit patients (18 %) sont décédés après avoir fait l'expérience d'un événement indésirable grave. Parmi les 18 patients qui sont décédés, 3 ont fait l'expérience d'un événement indésirable grave causé par le traitement expérimental.

Quels ont été les événements indésirables les plus fréquents ?

Les événements indésirables survenus le plus fréquemment pendant cette étude ont été :

- Des diarrhées
- Une hypertension artérielle
- Une diminution de l'appétit

Le tableau ci-dessous présente les événements indésirables survenus chez au moins 25 % des patients ayant participé à l'étude. D'autres événements indésirables sont survenus mais ils ont concerné moins de patients.

Événements indésirables survenus le plus fréquemment au cours de l'étude

	Sur 100 patients ayant pris part à l'étude
Diarrhée	60 (60 %)
Hypertension artérielle	47 (47 %)
Diminution de l'appétit	39 (39 %)
Fatigue	38 (38 %)
Perte de poids	35 (35 %)
Hypothyroïdie	33 (33 %)
Augmentation du taux d'ASAT^a	32 (32 %)
Faibles taux de globules rouges	30 (30 %)
Excès de protéines dans les urines	30 (30 %)
Faiblesse	27 (27 %)

Abréviations : ASAT = aspartate aminotransférase

^aL'ASAT est une enzyme présente dans le foie qui permet aux médecins de vérifier son état de santé. L'augmentation des taux d'ALAT pourrait signifier que le foie ne fonctionne pas correctement.

Combien de patients ont fait l'expérience d'événements indésirables que les médecins collaborant à l'étude ont estimé avoir été causés par le traitement expérimental ?

Au cours de cette étude, 96 patients (96 %) ont fait l'expérience d'événements indésirables que les médecins collaborant à l'étude ont estimé avoir été causés par le traitement expérimental. Les événements indésirables survenus le plus fréquemment que les médecins collaborant à l'étude ont estimé avoir été causés par le traitement expérimental ont été :

- Des diarrhées
- Une hypertension artérielle
- Une fatigue

Comment cette étude a-t-elle aidé les patients et les chercheurs ?

Au cours de cette étude, les chercheurs ont pu en apprendre davantage sur la façon dont le lenvatinib, administré avec le pembrolizumab, pourrait avoir aidé les personnes atteintes d'un cancer du foie.

Les chercheurs examinent les résultats de nombreuses études afin de décider quels traitements pourraient être les plus efficaces et sont les mieux tolérés. Ce résumé ne présente que les principaux résultats de cette étude. Ces résultats sont peut-être différents de ceux obtenus lors d'autres études. Il est également possible que d'autres études aient permis d'obtenir de nouvelles informations.

D'autres études cliniques portant sur le lenvatinib sont menées actuellement.

Où puis-je en savoir plus au sujet de l'étude ?

De plus amples informations concernant cette étude sont disponibles sur les sites internet indiqués ci-dessous. Si un rapport complet des résultats de l'étude est disponible, vous pourrez également le consulter à l'adresse :

- <https://www.clinicaltrials.gov> Une fois sur le site, tapez **NCT03006926** dans le champ de recherche, puis cliquez sur « **Search** » (Rechercher).

Titre complet de l'étude : Étude de phase 1b en ouvert portant sur le lenvatinib en combinaison avec le pembrolizumab chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire

Numéro du protocole : E7080-J081-116

Le siège social d'Eisai, le promoteur de cette étude, se trouve à Tokyo, au Japon, et ses bureaux régionaux à Nutley, dans le New Jersey, aux États-Unis, et à Hatfield, dans le Hertfordshire, au Royaume-Uni. Si vous souhaitez obtenir des informations d'ordre général, vous pouvez appeler le +44 845 676 1400 (au Royaume-Uni) et le +1 888 274 2378 (aux États-Unis).

Merci.

Eisai tient à vous remercier pour le temps que vous avez consacré à cette étude clinique et pour votre participation à celle-ci. Votre participation a apporté une précieuse contribution à la



recherche et à l'amélioration des soins de santé.

Eisai Co., Ltd. est une société pharmaceutique internationale de recherche et développement dont le siège social se trouve au Japon. Notre mission d'entreprise consiste à « penser d'abord aux patients et à leurs familles, et à augmenter les bénéfices qu'il est possible de retirer des soins de santé ». Nous appelons cela notre « philosophie de soins de santé centrée sur la personne humaine » (human health care, hhc). Nos plus de 10 000 employés, qui travaillent

dans notre réseau mondial d'installations de R&D, de sites de production et de filiales commerciales, s'efforcent de concrétiser notre philosophie de hhc en apportant des produits innovants à de nombreux domaines thérapeutiques ayant d'importants besoins médicaux non satisfaits, notamment ceux de l'oncologie et de la neurologie. Pour de plus amples informations, veuillez consulter le site <https://www.eisai.com>.



Certara Synchronix est un organisme international de rédaction médicale et réglementaire qui n'est impliqué ni dans le recrutement de patients ni dans la conduite d'études cliniques.

Certara Synchronix Headquarters 100 Overlook Center, Suite 101, Princeton, NJ 08540

<https://www.certara.com> • +1 415 237 8272