

Résultats de l'étude clinique

Ce résumé rend compte des résultats d'une seule étude. Les chercheurs doivent analyser les résultats de nombreux types d'étude pour comprendre si un médicament à l'étude fonctionne, comment il fonctionne et s'il est sans danger de le prescrire aux patients. Les résultats de cette étude pourraient être différents de ceux d'autres études examinées par les chercheurs.

Promoteur : Pfizer Inc.

Médicament(s) à

l'étude : ARRY-371797 (PF-07265803)

Numéro du

protocole : C4411002 (ARRAY-797-301)

Dates de l'étude : du 17 avril 2018 au 13 octobre 2022

Titre de l'étude : Une étude sur le ARRY-371797 (PF-07265803) chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée symptomatique due à une mutation du gène de la lamine A/C (REALM-DCM)

[Étude de phase 3, multinationale, randomisée, contrôlée contre placebo, sur le ARRY-371797 (PF-07265803) chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée symptomatique due à une mutation du gène de la lamine A/C (REALM-DCM)]

Date(s) de ce

rapport : 21 septembre 2023

– Merci –

Si vous avez participé à cette étude, Pfizer, le promoteur, tient à vous adresser ses remerciements.

Ce résumé décrit les résultats de l'étude. Si vous avez des questions concernant l'étude ou ses résultats, veuillez contacter le médecin de l'étude ou le personnel de votre centre.

Pourquoi cette étude a-t-elle été réalisée ?

Qu'est-ce que la cardiomyopathie dilatée due à une mutation du gène *LMNA* ?

Une cardiomyopathie dilatée (CMD) se produit lorsque le cœur devient plus gros et plus faible que la normale. À cause de cela, il n'est plus en mesure de faire circuler le sang dans l'organisme aussi bien qu'avant. De nombreuses raisons peuvent expliquer une CMD ; parmi celles-ci, les mutations ou les modifications de l'ADN (matériel génétique) sont une cause importante de la CMD. Les participants à cette étude souffraient d'une forme génétique de CMD connue sous le nom de CMD liée au *LMNA*. Ce type de CMD est causé par une mutation de l'ADN au niveau du gène qui produit les protéines appelées « lamines A/C ». Ces protéines sont importantes pour la structure et le fonctionnement de nombreuses cellules de l'organisme, y compris de celles qui constituent le cœur.

Les symptômes de la CMD liée au *LMNA* apparaissent généralement entre le début et la moitié de l'âge adulte, et la personne souffre souvent d'une arythmie. L'arythmie est un trouble caractérisé par un cœur qui ne bat pas normalement. La personne peut alors être décrite comme ayant un rythme cardiaque irrégulier, trop rapide ou trop lent. Les symptômes peuvent s'aggraver au fil du temps, et la personne peut également avoir des problèmes avec ses valves cardiaques, faire de l'insuffisance cardiaque ou avoir une embolie (ou un caillot). Tous ces symptômes peuvent être mortels.

Des médicaments sont souvent prescrits pour soulager les symptômes de la CMD liée au *LMNA*, et un pacemaker peut être utilisé pour aider à contrôler le rythme cardiaque. Un défibrillateur automatique implantable est souvent recommandé pour prévenir les arythmies mortelles. Il s'agit d'un dispositif implanté dans l'organisme. Il stimule le cœur s'il détecte une sévère arythmie.

Malgré ces traitements, la CMD liée au LMNA peut être fatale, et certaines personnes peuvent avoir besoin d'une greffe de cœur.

Qu'est-ce que le ARRY-371797 ?

Le ARRY-371797 est un médicament expérimental. Cela signifie que son utilisation en tant que traitement médical, notamment contre la CMD, n'a pas été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis (US) ni par une autre agence de réglementation.

Le ARRY-371797 est un médicament que les chercheurs développent afin de traiter la CMD due à une mutation du gène LMNA. Les chercheurs pensent que le ARRY-371797 pourrait être en mesure d'inhiber une protéine importante. Inhiber signifie empêcher quelque chose de fonctionner. Cela permet de prévenir la production d'autres protéines connues pour leur capacité à endommager les cellules cardiaques.

Quel était l'objectif de l'étude ?

L'objectif principal de cette étude était d'étudier les effets de la prise du ARRY-371797 sur la capacité des participants à effectuer un test de marche de 6 minutes.

Les chercheurs se sont posé les questions suivantes :

Quels effets la prise du ARRY-371797 a-t-elle eus sur la distance parcourue par les participants au cours du test de marche de 6 minutes ?

Quels problèmes médicaux les participants ont-ils rencontrés pendant l'étude ?

Que s'est-il passé pendant l'étude ?

Comment l'étude a-t-elle été menée ?

Premièrement, un médecin de l'étude a examiné chacun des participants pour s'assurer qu'ils pouvaient participer à l'étude. C'est ce que l'on appelle la période de sélection.

Les participants ont ensuite été répartis en 2 groupes :

- Les participants d'un groupe ont pris 400 mg d'ARRY-371797 deux fois par jour.
- Les participants de l'autre groupe ont pris un placebo. Un placebo ne contient aucun médicament, mais ressemble parfaitement au médicament étudié.

Les participants ont été répartis dans les groupes de traitement totalement au hasard. C'est ce que l'on appelle une étude « randomisée » : cela permet d'équilibrer les groupes de traitement afin de pouvoir les comparer plus facilement.

Ni les participants à l'étude ni les chercheurs ne savaient qui prenait le ARRY-371797 et qui prenait le placebo. C'est ce que l'on appelle une étude « en aveugle ». Les participants ont été répartis dans les deux groupes totalement au hasard.

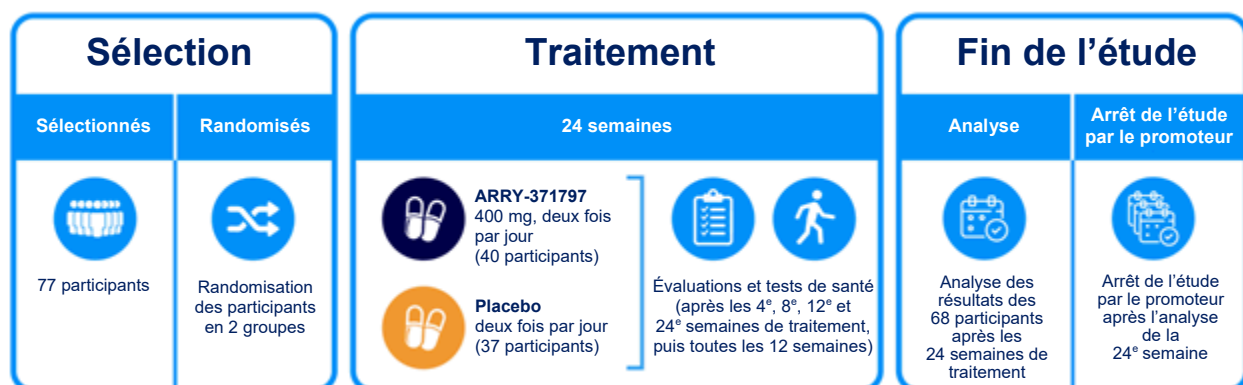
Les participants ont dû se rendre au centre de l'étude au début de celle-ci et aux semaines 4, 8, 12 et 24, puis toutes les 12 semaines.

Lors des visites médicales, ils effectuaient un test de marche de 6 minutes qui permettait de calculer le nombre de mètres qu'ils parvenaient à parcourir dans ce laps de temps. Les chercheurs ont également examiné l'état de santé des participants au cours de l'étude et leur ont demandé comment ils se sentaient.

Une analyse des résultats du test de marche de 6 minutes a été réalisée pour les 68 premiers participants qui ont complété leur évaluation de la semaine 24 (ou qui ont cessé de participer à l'étude avant la 24^e semaine de traitement).

L'illustration 1 indique comment l'étude s'est déroulée.

Illustration 1 : déroulement de l'étude



Où cette étude s'est-elle déroulée ?

Le promoteur a réalisé cette étude dans 31 centres de 6 pays d'Europe, d'Amérique du Nord et des États-Unis.

Quand cette étude s'est-elle déroulée ?

Elle a débuté le 17 avril 2018 et s'est terminée le 13 octobre 2022.

Qui a participé à cette étude ?

L'étude incluait des participants qui souffraient d'une CMD due à une mutation du gène *LMNA*. Les participants répondaient également aux critères de sélection/d'exclusion relatifs à l'âge, au type et à la gravité de l'affection, aux traitements précédents, etc.

- Au total, 44 hommes ont participé.

- Au total, 33 femmes ont participé.
- Tous les participants étaient âgés de 23 à 72 ans.

Les participants ont reçu le traitement pendant 24 semaines. Sur les 77 participants qui ont commencé à suivre le traitement à l'étude, 51 l'ont suivi pendant les 24 semaines.

Les raisons pour lesquelles les 77 participants ont quitté l'étude sont les suivantes :

- 61 participants l'ont fait parce que le promoteur a mis fin à l'étude (raison principale).
- 6 participants ont quitté l'étude pour raisons personnelles.
- 5 participants ont quitté l'étude sans préciser de raisons.
- 3 participants sont décédés (aucun décès ne semble être lié aux médicaments à l'étude).
- 2 participants ont été perdus de vue (cela signifie qu'ils n'ont pas pu être contactés).

Combien de temps l'étude a-t-elle duré ?

La durée de l'étude a varié en fonction des participants. L'étude tout entière a duré 4 ans et 6 mois avant que le promoteur n'y mette un terme pour « futilité ». Cette décision a été prise parce qu'aucune amélioration n'a été constatée dans le groupe traité avec le ARRY-371797 par rapport à celui qui prenait le placebo. Les chercheurs ont estimé que les résultats étaient peu susceptibles de varier si davantage de participants étaient inclus dans l'étude.

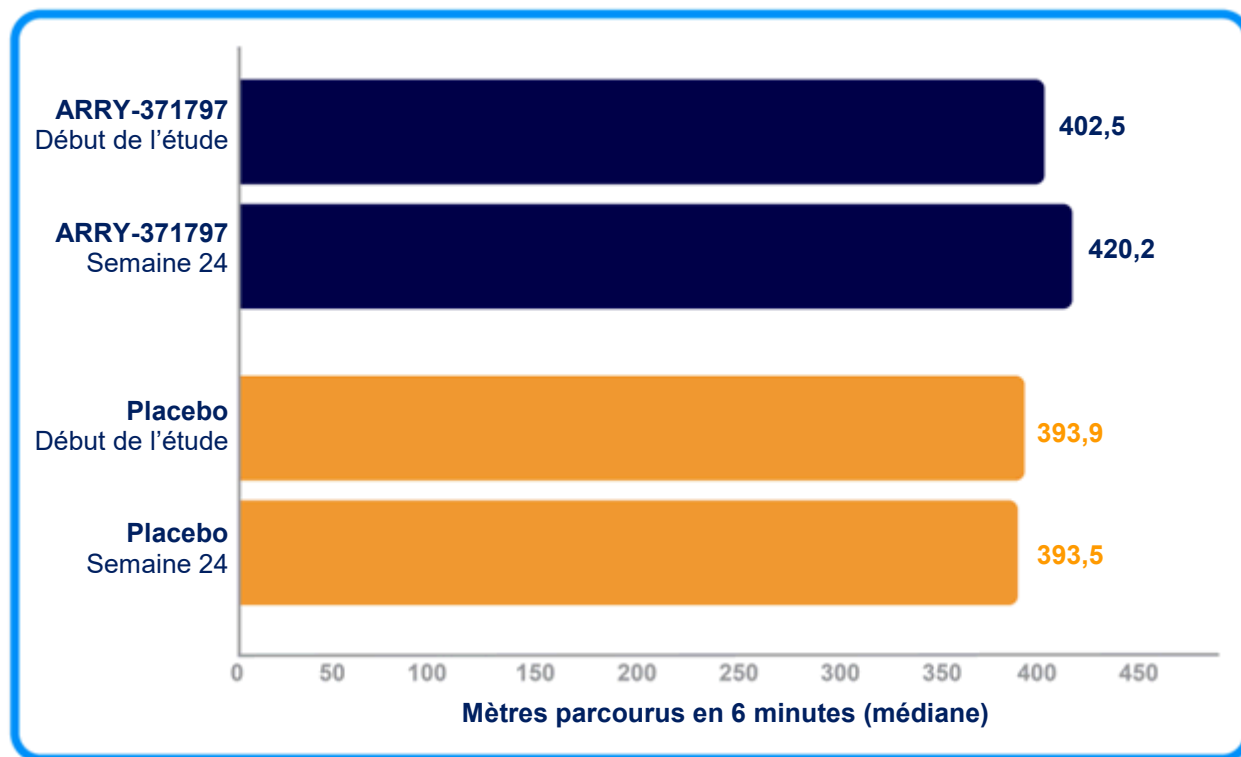
Lorsque l'étude a pris fin en octobre 2022, le promoteur a commencé à analyser les informations recueillies. Le promoteur a ensuite créé un rapport à partir des résultats, dont voici un résumé.

Quels ont été les résultats de l'étude ?

Quels effets la prise du ARRY-371797 a-t-elle eus sur la distance parcourue par les participants au cours du test de marche de 6 minutes ?

Les chercheurs ont calculé le nombre de mètres parcourus par les participants en 6 minutes (le test de marche de 6 minutes). Les résultats sont repris dans l'illustration 2. La médiane est le nombre central d'un ensemble de valeurs, lorsque ces valeurs sont classées de la plus petite à la plus grande.

Illustration 2 : nombre médian de mètres parcourus en 6 minutes



Y a-t-il eu une différence entre la distance parcourue au cours du traitement avec le ARRY-371797 et celle parcourue lors de la prise du placebo ?

Les chercheurs ont déterminé que ces résultats étaient probablement le fruit du hasard. Ainsi, les résultats de l'étude n'ont révélé aucune différence significative d'un point de vue médical (il n'y avait aucune différence concrète entre les participants) entre les effets du ARRY-371797 et ceux du placebo sur la distance parcourue.

Cela ne signifie pas que tous les participants à cette étude ont présenté les mêmes résultats. Nous présentons ici un résumé d'une partie seulement des principaux résultats de cette étude. D'autres études peuvent aboutir à des résultats différents.

Quels problèmes médicaux les participants ont-ils rencontrés pendant l'étude ?

Les chercheurs ont enregistré l'ensemble des problèmes médicaux développés par les participants au cours de l'étude. Ces problèmes médicaux n'étaient pas forcément liés à l'étude (ils pouvaient par exemple être la conséquence d'une maladie sous-jacente ou du hasard). Ils pouvaient également être dus à un traitement à l'étude ou à un autre médicament pris par le participant. Parfois, la cause d'un problème médical est inconnue. En comparant les problèmes médicaux de nombreux groupes de traitement de nombreuses études, les médecins tentent de comprendre les effets qu'un médicament à l'étude pourrait avoir sur un participant.

Au total, 69 participants sur 77 (89,6 %) ont été confrontés à au moins 1 problème médical. Aucun participant ne s'est retiré de l'étude à cause de problèmes médicaux. Les problèmes médicaux les plus fréquents (c'est-à-dire signalés par plus de 10 % des participants) sont décrits ci-dessous.

Vous trouverez ci-après des instructions pour interpréter le tableau 1 et le tableau 2.

Instructions pour interpréter le tableau 1 et le tableau 2.

- La 1^{re} colonne des tableaux 1 et 2 répertorie les problèmes médicaux signalés fréquemment au cours de l'étude. Tous les problèmes médicaux signalés par plus de 10 % des participants sont repris dans le tableau 1, et tous les problèmes médicaux graves signalés par plus d'un participant sont repris dans le tableau 2.
- La 2^e colonne indique combien des 40 participants prenant le ARRY-371797 ont signalé chaque problème médical. Ce nombre est suivi du pourcentage des 40 participants prenant le ARRY-371797 qui ont signalé ce problème médical.
- La 3^e colonne indique combien des 37 participants prenant le placebo ont signalé chaque problème médical. Ce nombre est suivi du pourcentage des 37 participants prenant le placebo qui ont signalé ce problème médical.
- Si vous suivez ces instructions, vous pouvez voir dans le tableau 1 que 8 des 40 participants (20,0 %) qui prenaient le médicament à l'étude ont signalé une tachycardie ventriculaire (un rythme cardiaque très élevé). Un total de 11 participants sur 37 (29,7 %) sous placebo ont signalé une tachycardie ventriculaire.

Tableau 1. Problèmes médicaux fréquemment signalés par les participants à l'étude

Problème médical	ARRY-371797 (40 participants)	Placebo (37 participants)
Tachycardie ventriculaire (rythme cardiaque très élevé)	8 participants sur 40 (20,0 %)	11 participants sur 37 (29,7 %)
Fibrillation atriale (rythme cardiaque irrégulier, contractions asynchrones des cavités cardiaques supérieures)	7 participants sur 40 (17,5 %)	6 participants sur 37 (16,2 %)
Diarrhée (selles liquides)	12 participants sur 40 (30,0 %)	4 participants sur 37 (10,8 %)
Nausée (envie de vomir)	7 participants sur 40 (17,5 %)	5 participants sur 37 (13,5 %)
Test COVID (maladie à coronavirus) positif	11 participants sur 40 (27,5 %)	7 participants sur 37 (18,9 %)

Tableau 1. Problèmes médicaux fréquemment signalés par les participants à l'étude

Problème médical	ARRY-371797 (40 participants)	Placebo (37 participants)
Vertiges	9 participants sur 40 (22,5 %)	4 participants sur 37 (10,8 %)
Maux de tête	4 participants sur 40 (10,0 %)	6 participants sur 37 (16,2 %)
Dyspnée (essoufflement)	1 participant sur 40 (2,5 %)	7 participants sur 37 (18,9 %)
Hypotension (pression artérielle basse)	4 participants sur 40 (10,0 %)	4 participants sur 37 (10,8 %)

Les participants à l'étude ont-ils rencontré des problèmes médicaux graves ?

Un problème médical est considéré comme « grave » lorsqu'il engage le pronostic vital, nécessite une hospitalisation ou cause des problèmes persistants.

Au total, sur 77 participants, 31 (40,3 %) ont été confrontés à de graves problèmes médicaux. Les problèmes médicaux graves signalés par plus d'un participant sur 77 au total sont affichés dans le tableau 2.

Tableau 2. Problèmes médicaux graves fréquemment signalés par les participants à l'étude

Problème médical	ARRY-371797 (40 participants)	Placebo (37 participants)
Tachycardie ventriculaire (rythme cardiaque très élevé)	5 participants sur 40 (12,5 %)	5 participants sur 37 (13,5 %)
Fibrillation ventriculaire (rythme cardiaque irrégulier, contractions asynchrones des cavités cardiaques inférieures)	2 participants sur 40 (5,0 %)	3 participants sur 37 (8,1 %)
Fibrillation atriale (rythme cardiaque irrégulier, contractions asynchrones des cavités cardiaques supérieures)	1 participant sur 40 (2,5 %)	2 participants sur 37 (5,4 %)
Flutter atrial (contraction rapide des cavités cardiaques supérieures)	1 participant sur 40 (2,5 %)	1 participant sur 37 (2,7 %)

Tableau 2. Problèmes médicaux graves fréquemment signalés par les participants à l'étude

Problème médical	ARRY-371797 (40 participants)	Placebo (37 participants)
Insuffisance cardiaque aiguë (les battements du cœur ne suffisent soudainement plus à faire circuler le sang dans l'organisme)	1 participant sur 40 (2,5 %)	2 participants sur 37 (5,4 %)
Insuffisance cardiaque (le cœur ne bat pas correctement, mais le sang circule malgré tout dans l'organisme)	0	3 participants sur 37 (8,1 %)
Insuffisance rénale aiguë (les reins cessent soudainement de fonctionner correctement)	1 participant sur 40 (2,5 %)	1 participant sur 37 (2,7 %)

Au total, 4 participants du groupe prenant le ARRY-371797 ont eu un problème médical grave qui, d'après les estimations des chercheurs, était lié au médicament à l'étude. Ces problèmes médicaux graves étaient de la diarrhée (selles liquides), de la diarrhée hémorragique (diarrhée avec saignements), une diminution de la fraction d'éjection (diminution de la quantité de sang éjectée du cœur lors d'un battement) et de l'urticaire (éruption cutanée).

Au total, 6 participants sont décédés au cours de l'étude (3 du groupe prenant le ARRY-371797 et 3 du groupe prenant le placebo). Les chercheurs ne pensent pas que le décès de ces participants était lié aux médicaments à l'étude.

Où puis-je trouver plus d'informations sur cette étude ?

Si vous avez des questions concernant les résultats de votre étude, veuillez contacter le médecin de l'étude ou le personnel de votre centre.

Pour de plus amples informations sur votre protocole d'étude, veuillez consulter :

[www.pfizer.com/research/
research_clinical_trials/trial_results](http://www.pfizer.com/research/research_clinical_trials/trial_results)

Utilisez le numéro du
protocole C4411002

Le rapport scientifique complet de cette étude est disponible en ligne à l'adresse :

www.clinicaltrials.gov

Utilisez l'identifiant de
l'étude NCT03439514

www.clinicaltrialsregister.eu

Utilisez l'identifiant de
l'étude 2017-004310-25.

N'oubliez pas que les chercheurs examinent les résultats de nombreuses études pour déterminer quels médicaments peuvent fonctionner et sont sûrs pour les patients.

Une fois encore, si vous avez participé à cette étude, **nous vous remercions** de vous être porté(e) volontaire.

Nous effectuons des recherches pour essayer de trouver les meilleurs moyens d'aider les patients, et vous nous avez aidés à le faire !