

GATA

Etude de phase II évaluant la combinaison atézolizumab, avec vénétoclax et obinutuzumab chez des patients atteints d'un lymphome en rechute ou réfractaire

Phase : II

Type d'essai : Interventionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Evaluer l'activité anti-lymphome de l'atézolizumab combiné à un inhibiteur BCL-2 (GDC-199, vénétoclax) et d'un anticorps monoclonal anti-CD20 (obinutuzumab) dans trois cohortes séparées :

Cohorte 1 : Lymphome folliculaire (FL) chez des patients en rechute ou réfractaire.

Cohorte 2 : Lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) en rechute ou réfractaire.

Cohorte 3 : Autres lymphomes indolents (iLNH) en rechute ou réfractaire (MZL et MALT).

Objectifs secondaires

Evaluer la sécurité et la tolérance de l'anticorps monoclonal anti-PD-L1 (atézolizumab) combiné à l'inhibiteur BCL-2 (vénétoclax) et à l'anticorps monoclonal anti-CD20 (obinutuzumab) chez des patients atteints de lymphome B en rechute ou réfractaire.

Evaluer l'efficacité de la combinaison de l'atézolizumab, obinutuzumab et vénétoclax selon :

La survie sans progression (PFS).

La survie globale (OS).

La durée de réponse (DoR).

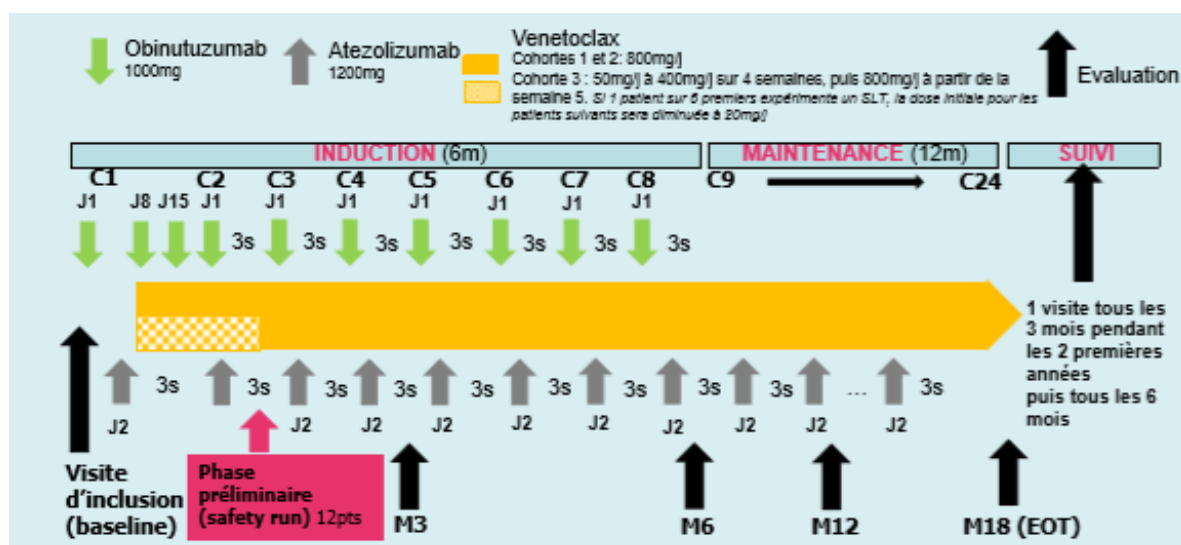
Le taux de réponse métabolique global (OMRR) après 4 cycles (M3) et en fin de traitement (M18) selon les critères de Lugano 2014 pour les cohortes FL et DLBCL (basé sur la TEP-CT).

Le taux de réponse globale (ORR) après 4 cycles (M3) et en fin de traitement (M18) selon les critères de Lugano 2014 pour la cohorte iLNH (basé sur le CT).

La meilleure réponse (BR) sur la période de traitement, selon les critères de Lugano 2014.

Le suivi long -terme (second cancer, maladie auto-immune).

Résumé / Schéma de l'étude



Critères d'inclusion

- 1 Cohorte 1 : patients avec un lymphome folliculaire CD20 positif documenté histologiquement (grade 1, 2, ou 3a).
- 2 Cohorte 2 : patients avec soit un DLBCL CD20+ (incluant les transformations), ou lymphome folliculaire CD20+ de grade 3b, ou DLBCL primaire cutané leg type, ou DLBCL primaire médiastinal (thymique), ou lymphome B de haut grade avec réarrangements MYC et BCL2 et/ou BCL6, ou lymphome B inclassable avec aspects intermédiaires entre DLBCL et Hodgkin.
- 3 Cohorte 3 : patients avec un lymphome indolent en rechute/réfractaire (MZL ou MALT) mesurable.
- 4 Statut de performance ECOG 0, 1 ou 2.
- 5 Au moins une lésion tumorale ou ganglionnaire mesurable de façon bidimensionnelle définie par scanner avec diamètre > 1,5 cm, ou TEP sans produit de contraste IV au diagn
- 6 Consentement éclairé signé.
- 7 Espérance de vie \geq 3 mois.
- 8 Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode très efficace de contraception pendant 28 jours avant le C1J1; toute la participation à l'étude (y compris interruptions de dose) et jusqu'à 18 mois après l'arrêt de tous les traitements à l'étude.
- 9 Les patients masculins et leur partenaire en âge de procréer doivent accepter d'utiliser 2 méthodes contraceptives fiables (préservatif pour les hommes et méthode hormonale pour les partenaires) pendant 28 jours avant le C1J1; toute la participation à l'étude (y compris interruptions de dose) et jusqu'à 18 mois après l'arrêt de tous les traitements à l'étude.
- 10 Patient couvert par le système de sécurité sociale.

Critères de non-inclusion

- 1 Cohorte 3 : lymphome lymphocytaire, macroglobulinémie de Waldenström, tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) non mesurable, lymphome à cellules du manteau (MCL) et lymphomes folliculaires.
- 2 Statut CD20 négatif connu à la dernière biopsie réalisée.
- 3 Envahissement du système nerveux central ou méningé par le lymphome.

- 4 Antécédents de Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP).
- 5 Infection documentée par le HIV.
- 6 Hépatite B active OU sérologie positive à l'hépatite B.
- 7 Hépatite C active.
- 8 Infection active connue bactérienne, virale, fongique, mycobactérienne, parasitaire ou autre (à l'exclusion des infections fongiques des lits d'ongle) avant l'inclusion, ou tout épisode majeur d'infection nécessitant un traitement par des antibiotiques IV ou une hospitalisation (relative à la réalisation du traitement antibiotique) dans les 4 semaines précédant la première administration du médicament à l'étude.
- 9 Maladie active ou antécédents de maladie auto-immune ou d'immunodéficience.
- 10 FEVG < 45% déterminée par échocardiographie ou scanner avec acquisition MUGA.
- 11 Toute maladie grave active ou condition médicale de co-morbidité (telle qu'une pathologie cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association, une arythmie sévère, un infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois, des arythmies instables ou un angor instable) ou une pathologie pulmonaire (y compris la maladie pulmonaire obstructive non contrôlée et des antécédents de bronchospasme ou autres selon la décision de l'investigateur).
- 12 Antécédent cliniquement significatif de maladie hépatique, incluant hépatite virale ou autre hépatite, abus d'alcool fréquent, ou cirrhose.
- 13 Toute anomalie biologique parmi les suivantes :
 1. Hémoglobine < 9 g/dL.
 2. Neutrophiles < $1.0 \times 10^9/L$.
 3. Plaquettes < $75 \times 10^9/L$.
 4. ASAT/ALAT > $3.0 \times$ LSN sauf si envahissement par maladie.
 5. Bilirubine totale sérique > 2.0 mg/dL ($34 \mu\text{mol/L}$), sauf si lié à la maladie ou en cas de syndrome de Gilbert (> 3.0mg/dL).
 6. ClCr (Cockcroft-Gault ou MDRD) < 50 mL/min.
 7. INR > 1.5 pour patients non traités par anticoagulant.
 8. Temps de céphaline active (TCA) > $1.5 \times$ LSN.
- 14 Antécédents de tumeurs malignes autres que le lymphome sauf si le sujet a été exempté de la maladie depuis ≥ 3 ans.
- 15 Contre-indication à tout médicament inclus dans les traitements de l'étude.
- 16 Traitement antérieur avec de l'obinutuzumab, de l'atézolizumab ou du vénétoclax ou avec des agonistes du CD137, des thérapies de blocage du point de contrôle immunitaire, y compris les anticorps thérapeutiques anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PDL1.
- 17 Utilisation de tout traitement anticancéreux standard ou expérimental dans les 28 jours précédant la 1^{ère} administration du traitement à l'étude.
- 18 Utilisation de la warfarine avant la 1^{ère} administration du traitement à l'étude et pendant toute la période de traitement (à cause d'interactions potentielles drogue-drogue qui augmenteraient potentiellement l'exposition de la warfarine).
- 19 Patients avec corticoïdes dans les 4 semaines avant la C1J1 sauf si administrés à une dose équivalente cumulée $\leq 3.5\text{mg/kg}$ (dans ces 4 semaines).
- 20 Utilisation des agents suivants avant la 1^{ère} administration du traitement à l'étude :
 1. Inhibiteurs modérés et puissants des CYP3A (incluant le jus de pamplemousse).
 2. Inducteurs modérés et puissants des CYP3A.
- 21 Traitement avec des agents immunostimulateurs systémiques (y compris, mais sans s'y limiter, l'interféron et l'interleukine 2 [IL-2]) dans les 4 semaines ou 5 demi-vies du médicament (le délai le plus long) avant le début du traitement à l'étude.
- 22 Traitement avec un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant le début du traitement à l'étude ou anticipation de la nécessité d'un tel vaccin pendant le traitement par l'atézolizumab ou dans les 5 mois suivant la dernière dose d'atézolizumab.
- 23 Femmes enceintes ou allaitantes.
- 24 Personne privée de sa liberté par une décision judiciaire ou administrative.
- 25 Personne adulte sous protection légale.
- 26 Personne hospitalisée sans consentement.

27 Personne adulte incapable de fournir un consentement éclairé en raison d'une déficience intellectuelle, d'une affection médicale grave, d'une anomalie de laboratoire ou d'une maladie psychiatrique.

28 Patient ayant subi une transplantation d'organe ou une allogreffe.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Février 2018

Fin estimée des inclusions : Novembre 2019

Nombre de patients à inclure : 138

Informations complémentaires

Etudes ancillaires :

Evaluer l'impact de la quantité et la qualité des cellules immunitaires infiltrant la tumeur, incluant les cellules T, NK et myéloïdes, la composition de la matrice extra-cellulaire et l'organisation sur la réponse clinique.

Comparer les nodules lymphatiques et la moelle osseuse.

Identifier les biomarqueurs circulant reliés au nombre de cellules immunitaires et l'activation, incluant les cellules T, NK et myéloïdes, en relation avec l'étude de l'évolution du clone tumoral au travers de l'ADNcf.

Rôle du sang périphérique PD-L1 en tant que biomarqueur.

Impact de l'inhibition PD-L1 sur la fonction NK in vivo et in vitro.

Etablissement(s) participant(s)

> CHU de Nice

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Jean-Michel KARSENTI - Hôpital L'Archet
Investigateur principal

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Coordonnateur(s)

Pr. Guillaume CARTRON

CHU - Montpellier

Email : g-cartron@chu-montpellier.fr

Promoteur(s)

The Lymphoma Academic Research Organisation (LYSARC)

Email : gata@lysarc.org

Dernière mise à jour le 30 juillet 2019

< PRÉCÉDENT

^
RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >