

ALBAN UC-0160/1717

Etude de phase III, évaluant l'efficacité de l'atézolizumab mesurée par la survie sans récurrence chez des patients ayant un cancer de la vessie non invasif à haut risque qui n'ont jamais reçu le BCG pour cette maladie

Phase : III

Type d'essai : Interventionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Évaluer la survie sans récurrence à 2 ans.

Objectifs secondaires

Évaluer survie sans progression.

Évaluer la survie à la maladie de manière spécifique.

Évaluer la survie globale.

Évaluer l'aggravation de la maladie dans chaque bras.

Évaluer la réponse complète dans chaque bras.

Évaluer la réponse complète chez les patients ayant un carcinome in situ.

Évaluer la fréquence, la nature et la gravité des effets indésirables gradés.

Évaluer l'efficacité de l'atézolizumab associé au BCG.

Évaluer la qualité de vie à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30.

Résumé / Schéma de l'étude

L'étude se déroule en 2 étapes :

Étape 1 (induction) : les patients sont randomisés en 2 bras :

Bras A : Les patients reçoivent du BCG en intravésical seul tous les 7 jours Le traitement est répété pendant 6

semaines en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Bras B : Les patients reçoivent du BCG en intravésical seul tous les 7 jours pendant 6 semaines associé à de l'atézolizumab IV tous les 21 jours jusqu'à 18 cures. Le traitement est répété en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Étape 2 (entretien) : les patients sont randomisés en 2 bras :

Bras A : Les patients reçoivent du BCG en intravésical seul 1 fois par semaine pendant 3 semaines successives à partir de la 13^{ème}, 26^{ème} et 52^{ème} semaine. Le traitement est répété en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Bras B : Les patients reçoivent du BCG en intravésical 1 fois par semaine pendant 3 semaines successives à partir de la 13^{ème}, 26^{ème} et 52^{ème} semaine, associé à de l'atézolizumab IV tous les 21 jours jusqu'à 18 cures. Le traitement est répété en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Critères d'inclusion

- 1 Âge \geq 18 ans.
- 2 Carcinome urothélial non invasif confirmé histologiquement et qui selon la classification de TURBT est une tumeur T1 et/ou haut grade (G3) et/ou carcinome in situ.
- 3 Tissu tumoral disponible pour le diagnostic et l'analyse de l'expression du DP-L1. et au moins une biopsie supplémentaire en cas d'une tumeur primaire T1 ou d'une résection transurétrale de la vessie initiale incomplète, ou en cas d'absence de muscle dans l'échantillon sans évoquer un cancer vésical invasif du muscle. une biopsie de tumeurs de TaLG/G1 ou d'un carcinome in situ primitif peut ne pas avoir de muscles.
- 4 Absence de métastase confirmée par TDM ou IRM du bassin, de l'abdomen et de la poitrine dans les 42 jours qui précèdent traitement de l'étude.
- 5 Indice de performance \leq 1 (OMS).
- 6 Espérance de vie \geq 3 mois.
- 7 Fonction hématologique obtenu dans les 7 jours avant le 1er jour de traitement de l'étude : polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$, lymphocytes $\geq 300 \times 10^9/L$, leucocytes $\geq 2,5 \times 10^9/L$, plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$ et hémoglobine ≥ 9 g/dL.
- 8 Fonction de coagulation obtenu dans les 7 jours avant le 1er jour de traitement de l'étude : INR $\leq 1,7 \times$ LSN et TP $\leq 1,5 \times$ LSN.
- 9 Fonction hépatique obtenu dans les 7 jours avant le 1er jour de traitement de l'étude : bilirubine sérique $\leq 1 \times$ LSN ($\leq 3 \times$ LSN dans le cas de syndrome de Gilbert), phosphatase alcaline $\leq 5 \times$ LSN, albumine $\leq 2,5$ g/dL et transaminases $\leq 2,5 \times$ LSN.
- 10 Fonction cardiaque obtenu dans les 7 jours avant le 1er jour de traitement de l'étude: pression artérielle systolique.
- 11 Fraction d'éjection ventriculaire gauche $> 50\%$.
- 12 Fonction rénale obtenu dans les 7 jours avant le 1er jour de traitement de l'étude : clairance de la créatinine ≥ 20 ml/min (formule de Cockcroft-Gault) ou $\leq 1,5 \times$ LSN.
- 13 Contraception efficace pour les patients en âge de procréer pendant la durée de l'étude et au moins pendant 6 mois après la fin de du traitement à l'étude.
- 14 Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- 15 Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

- 1 Tuberculose active.
- 2 Pneumopathie radique dans le champ de rayonnement (fibrose).
- 3 Infections sévères dans les 4 semaines précédant le 1er jour du traitement de l'étude mais sans se limiter à une hospitalisation pour complications d'infection, bactériémie ou pneumonie grave.
- 4 Antécédents de maladie auto-immune ou d'immunosuppression congénitale ou acquise, y compris, mais sans s'y

limiter, la myasthénie gravis, la myosite, l'hépatite auto-immune, le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie inflammatoire de l'intestin, la thrombose vasculaire associée au syndrome des antiphospholipides, la granulomatose de Wegener, le syndrome de Sjögren, le syndrome de Guillain-Barré, le syndrome de Guillain-Barré, les scléroses multiples glomérulonéphrite. Pourront être autorisés à participer, les patients ayant des antécédents d'hypothyroïdie d'origine auto-immune avec une dose stable d'hormone de remplacement de la thyroïde, les patients ayant un diabète de type I recevant une dose d'insuline, les patients avec des antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumonie organisée, de pneumopathie d'origine médicamenteuse, de pneumonie idiopathique ou de signes de pneumonie active au scanner de dépistage du thorax.

5 Tumeurs malignes autres que le cancer urothélial dans les 5 ans précédant le traitement de traitement. Les patients ayant un cancer de la prostate à faible risque localisé traités avec une intention curative et sans récurrence de l'antigène prostatique, un cancer de la prostate à faible risque localisé qui est naïf de traitement et qui subissent une surveillance active, tumeurs malignes présentant un risque négligeable de métastase ou de décès traitées avec intention curative attendue sans aucun signe de récurrence ou de métastase par imagerie de suivi et par l'analyse des marqueurs tumoraux spécifiques à la maladie.

6 Maladies cardiovasculaires significatives NYHA ≥ 2 , l'infarctus du myocarde au cours des 3 derniers mois, les arythmies instables ou l'angine instable. Maladie coronarienne connue, insuffisance cardiaque congestive ne satisfaisant pas aux critères ci-dessus, ou doit être sur un régime médical stable qui est optimisé de l'avis du médecin traitant, en consultation avec un cardiologue, le cas échéant.

7 Thérapie anticancéreuse, y compris la chimiothérapie, l'hormonothérapie dans les 3 semaines précédant le début du traitement de l'étude.

8 Traitement antérieur par BCG pour le cancer de la vessie.

9 Traitement antérieur par antibiotiques par voie orale ou intraveineuse dans les 2 semaines précédant le 1er jour du traitement de l'étude. Une antibiothérapie prophylactique est autorisée.

10 Traitement par corticoïdes systémiques ou autres médicaments immunosuppresseurs systémiques y compris, mais sans s'y limiter, la prednisone, la dexaméthasone, le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate, la thalidomide et le facteur de nécrose anti-tumorale (anti-TNF) dans les 2 semaines précédant le 1er jour du traitement de l'étude ou médicaments immunosuppresseurs systémiques exigés pendant l'étude.

11 Traitement antérieur avec des agonistes CD137 ou des thérapies de barrage-blocus immunologique, y compris les anticorps thérapeutiques anti-CD40, anti-CTLA-4, anti – DP-1 et anti-DP-L1.

12 Traitement avec des agents immunostimulateur systémiques y compris, mais sans s'y limiter, les interférons, l'interleukine 2, dans les 6 semaines ou 5 demi-vies précédant le 1er jour du traitement de l'étude.

13 Vaccin vivant atténué dans les 4 semaines mois précédant l'inclusion ou anticipation si un tel vaccin vivant atténué sera nécessaire pendant l'étude.

14 Antécédents de greffe de cellules souches allogéniques ou d'organes solides antérieurs.

15 Intervention chirurgicale majeure autre que pour le diagnostic dans les 4 semaines précédant le 1er jour du traitement de l'étude.

16 Antécédents d'allergie ou d'hypersensibilité aux composants et à tout excipient des produits expérimentaux du traitement à l'étude.

17 Toute condition médicale, psychiatrique ou anomalie de laboratoire pouvant empêcher le patient de se conformer aux contraintes du protocole.

18 Participation en cours à une autre recherche clinique ou traitement avec un agent expérimental ou ou la participation à un autre essai clinique avec l'intention thérapeutique dans les 28 jours ou 5 demi-vies de la précédent le jour 1er du traitement d'étude.

19 Patient privé de liberté, sous tutelle ou curatelle.

20 Sérologie VIH, VHB ou VHC positive.

21 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Janvier 2019

Fin estimée des inclusions : Avril 2022

Nombre de patients à inclure : 614

Etablissement(s) participant(s)

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Gwenaëlle GRAVIS
Investigateur principal

> Hôpital Privé Toulon-Hyères Sainte-Marguerite

(83) VAR

Dr. Jean-François BERDAH
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Morgan ROUPRET
Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix - AP-HP

Promoteur(s)

UNICANCER

Dernière mise à jour le 02 mai 2019

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >