

ATALANTE

Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparant atezolizumab versus placebo chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes ou du péritoine, en rechute tardive et traitées par l'association d'une chimiothérapie à base de platine et de bévacizumab

Phase : III

Type d'essai : Interventionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Déterminer l'efficacité, en terme de survie sans progression (PFS1) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.1, de l'ajout de l'atezolizumab comparée au placebo dans le traitement des patientes atteintes d'un adénocarcinome de l'ovaire, des trompes ou du péritoine, en rechute tardive et recevant une chimiothérapie standard et du bévacizumab.

Objectifs secondaires

Objectif secondaire principal :

Déterminer l'efficacité de l'atezolizumab comparée au placebo mesurée par :

- le délai entre la randomisation et le début d'un traitement à la seconde rechute ou le décès (TSST).
- la qualité de vie et les symptômes des patientes (PRO) évalués par les questionnaires QLQ-C30, et OV28.
- la survie globale.

Autres objectifs secondaires :

Déterminer l'efficacité de l'atezolizumab par rapport au placebo mesurée par :

- le taux de réponse objectif (ORR) selon les critères RECIST v1.1 et l'immune related RECIST (irRECIST).
- la survie sans progression (PFS1) selon les critères irRECIST.
- la détermination de la relation entre les taux du marqueur CA-125 et la réponse selon RECISTv1.1 et irRECIST.
- le délai entre la randomisation et le début du traitement à la rechute ou le décès (TFST).
- le délai entre la randomisation et la seconde rechute (PFS2).

Déterminer l'efficacité de l'atezolizumab comparée au placebo dans chaque sous groupe de population PD-L1 positive et PD-L1 négative.

Evaluer la sécurité et la tolérance de l'ajout de l'atezolizumab comparées au placebo.
Evaluer l'impact du traitement et de la maladie sur l'utilisation des ressources médicales selon différents critères incluant le questionnaire EQ-5D.

Résumé / Schéma de l'étude

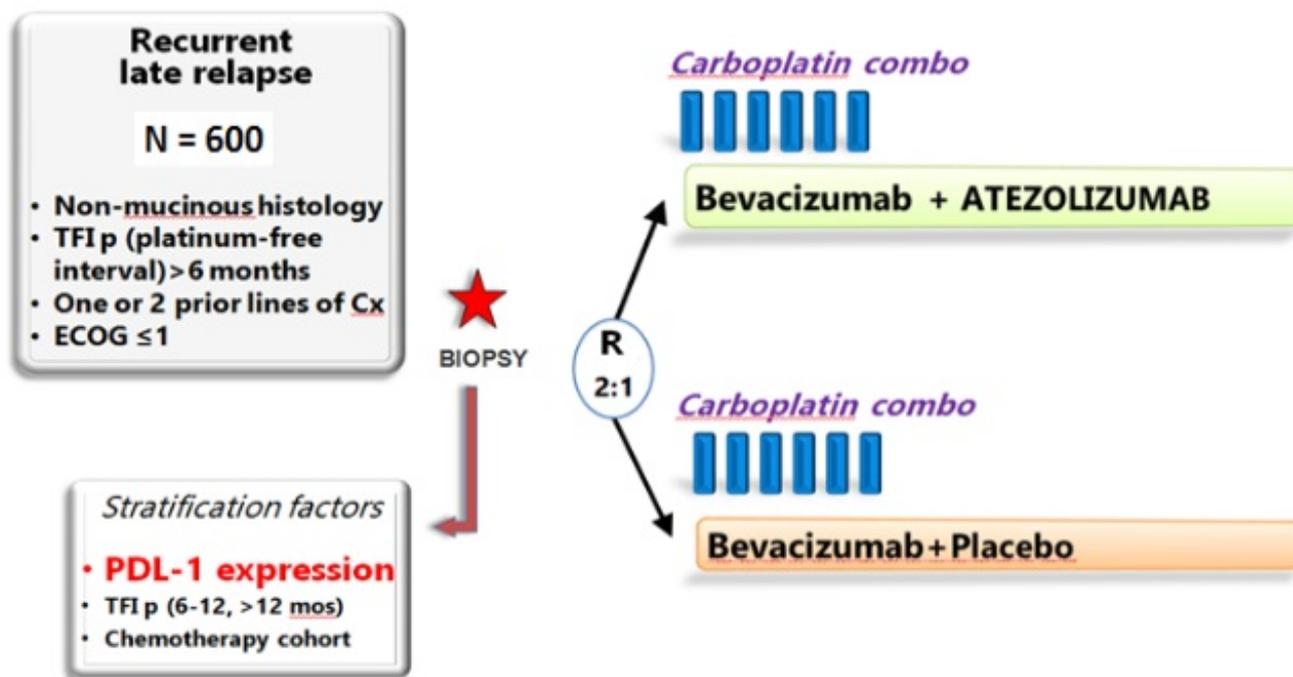
La période de traitement se divise en deux parties :

- La phase de traitement incluant la chimiothérapie (environ 24 semaines) : les patientes recevront une chimiothérapie (au choix de l'investigateur) + bévacizumab + placebo ou atezolizumab pendant 6 cycles.
- La phase de maintenance : A la fin de la période de traitement incluant la chimiothérapie, le traitement des patientes sera poursuivi avec du bévacizumab + placebo ou atezolizumab jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Groupe A (135 patientes) : chimiothérapie à base de platine + bévacizumab + placebo.

Groupe B (270 patientes) : chimiothérapie à base de platine + bévacizumab + atezolizumab.

La chimiothérapie se fera au choix de l'investigateur et correspond l'un des traitements suivants : carboplatine + gemcitabine OU carboplatine + paclitaxel OU carboplatine + doxorubicine liposomale pegylée (DLP).



Critères d'inclusion

- 1 Femme d'âge ≥ 18 ans.
- 2 Signature du consentement éclairé et capacité de se conformer à suivre le traitement et la surveillance.
- 3 Diagnostic histologique d'un cancer épithélial non mucineux de l'ovaire, adénocarcinome péritonéal primaire et/ou adénocarcinome des trompes en progression.
- 4 Détermination du statut PD-L1 par le laboratoire central, à partir d'une biopsie récente de tissu tumoral fixé dans le formol et inclus en paraffine. Les cellules provenant d'épanchement pleural, d'ascites ou de lavage ne sont pas acceptés. En cas de biopsie à l'aiguille, trois prélèvements au moins, devront être collectés. Les biopsies doivent être réalisées de façon à minimiser les risques, si la localisation de la tumeur ne permet pas de faire la biopsie ou que celle-ci présente un risque pour la patiente, l'inclusion de la patiente devra être discutée avec le promoteur.
- 5 Patientes ayant rechuté plus de 6 mois après la dernière dose de platine :
 1. La rechute peut être déterminée par RECIST v1.1 ou par le CA 125 (GCIG) ou par l'aggravation des symptômes cliniques.

2. Aucun traitement ne doit avoir été administré à la patiente entre la dernière dose de platine et l'inclusion; excepté un traitement de maintenance qui doit être terminé 21 jours avant l'inclusion.
- 6 Patientes ayant déjà reçu 1 ou 2 lignes de chimiothérapie. La dernière ligne de chimiothérapie reçue par la patiente doit contenir du platine.
- 7 Disponibilité de la tumeur archivée inclus en paraffine provenant de la chirurgie initiale ou provenant de la chirurgie initiale ou provenant de la chirurgie d'intervalle si la patiente a eu une chirurgie après une chimiothérapie néoadjuvante.
- 8 Fonctions normales :
 1. Hémoglobine ≥ 10.0 g/dL.
 2. Neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9/L$.
 3. Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$.
 4. Bilirubine $\leq 1.5 \times$ LSN.
 5. Aspartate aminotransférase (ASAT) / alanine aminotransférase (ALAT) $\leq 2,5 \times$ LSN ou $\leq 5 \times$ LSN si présence de métastases hépatiques.
 6. Créatinine $\leq 1.5 \times$ LSN.
 7. Temps de thromboplastine activée (TTPa) et International Normalized Ratio (INR) < 1.5 LSN pour les patientes non traitées par anticoagulant. L'utilisation d'anticoagulant par voie orale ou parentérale est autorisée tant que l'INR et le TTPa sont dans les limites de la normale et que la dose d'anticoagulant est stable depuis au moins 2 semaines.
 8. Protéinurie sur bandelette urinaire $< 2+$. Les patientes dont la protéinurie est $\geq 2+$ doivent faire l'objet d'un recueil des urines de 24h et présenter une protéinurie $< 1g/24h$ pour être éligibles.
 9. Pression artérielle normale ou hypertension traitée et contrôlée (tension systolique ≤ 140 mmHg et/ou diastolique ≤ 90 mmHg).
- 9 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) compris entre 0-1.
- 10 Patiente affiliée au système de sécurité sociale.

Critères de non-inclusion

- 1 Cancer non-épithélial de l'ovaire, des trompes ou du péritoine (ex : tumeurs germinales).
- 2 Tumeurs de l'ovaire borderline.
- 3 Patiente ayant un cancer synchrone de l'endomètre excepté si les critères suivants sont rencontrés :
 1. Stade $< II$.
 2. Age < 60 ans au moment du diagnostic d'un cancer de l'endomètre de stade IA ou IB, de grade 1 ou 2, ou un adénocarcinome endométrioïde stade IA de grade 3, ou âge > 60 ans au moment du diagnostic d'un cancer de l'endomètre endométrioïde de stade IA de grade 1 ou 2.
 3. Les patientes ayant un adénocarcinome à cellules claires ou séreux, les carcinosarcomes de l'endomètre ne sont pas éligibles.
- 4 Autres tumeurs malignes au cours des 5 dernières années à l'exception :
 1. d'un cancer in situ du col de l'utérus.
 2. d'un carcinome canalaire in situ (CCIS) du sein.
 3. d'un cancer du sein si le traitement est terminé depuis au moins 3 ans et que la patiente est en rémission complète.
 4. cancer de l'endomètre de stade 1 de type 1.
- 5 Radiothérapie dans les 6 semaines précédant le début du traitement.
- 6 Chirurgie majeure dans les 4 semaines avant le début du traitement ou patientes n'ayant pas récupéré complètement des effets secondaires de la chirurgie. Une biopsie ou une chirurgie mineure à l'exception de la pose d'un appareil vasculaire dans les 7 jours précédant la randomisation.
- 7 Antécédent d'allogreffe de moelle osseuse ou antécédent de greffe d'organe.
- 8 Administration simultanée d'un autre traitement de chimiothérapie ou d'une autre thérapie anticancéreuse (hormonothérapie, radiothérapie) pendant le traitement. Un traitement hormonal de la ménopause est autorisé.
- 9 Antécédents de traitement par agoniste de CD137 ou anti PD-1 ou anti PD-L1 ou anti CTLA4.

- 10 Utilisation de traitements immunosuppresseurs [y compris, mais non limités à interféron- α (IFL- α), Interleukine 2 (IL-2)] dans les 4 semaines ou 5 demi-vies du médicament avant la randomisation.
- 11 Le traitement par des corticostéroïdes systémique ou autre traitements immunosuppresseurs (y compris mais non limités à prednisone, dexaméthasone, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, thalidomide), et anti-TNF, dans les 2 semaines précédant la randomisation ou besoin de traitement systémique immunosuppresseurs au cours de l'étude, mais :
 1. L'utilisation de corticostéroïdes à inhaler pour une maladie pulmonaire obstructive, l'utilisation de mineralocorticoïdes pour les patientes ayant une hypotension orthostatique, et l'utilisation de suppléments corticostéroïdes pour une insuffisance corticosurrénale sont autorisés.
 2. L'utilisation prophylactique d'antiémétique doit être si possible évitée chez des patientes recevant une chimiothérapie par carboplatine-gemcitabine ou carboplatine-doxorubicine liposomale pegylée (DLP). L'utilisation de corticostéroïdes est autorisée en prémedication chez des patientes recevant du paclitaxel ou en cas d'allergie au carboplatine.
- 12 Antécédents de maladie autoimmune, y compris mais non limité à myasthénie grave, hépatite autoimmune, lupus érythémateux disséminé, arthrite rhumatoïde, maladie intestinale inflammatoire, thrombose vasculaire associée à un syndrome antiphospholipide, granulomatose de Wegener, syndrome de Guillain-Barré, syndrome de Sjögren's, sclérose en plaque, vascularité, glomérulonéphrite. Les patientes suivantes sont incluables : patientes ayant une hypothyroïdie auto-immune avec une hormonothérapie thyroïdienne substitutive à dose stable ou patientes ayant un diabète de type 1 contrôlé et stable avec des injections d'insuline.
- 13 Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, pneumonie induite par un médicament, pneumopathie organisée (bronchiolite oblitérante). La fibrose pulmonaire, dans le champ d'irradiation détectée sur le scanner thoracique avant la randomisation n'est pas un critère de non inclusion.
- 14 Patientes HIV positives, hépatite B positive (antigène HBs positif) et hépatite C positive (HCV). Les patientes ayant des antécédents d'infection à hépatite B défini comme l'absence d'antigène HBs et la présence d'anticorps anti HBc sont incluables. Les patientes porteuses du virus de l'hépatite C (HBc positive) sont incluables seulement si l'absence d'ARN viral est confirmée par PCR.
- 15 Présence de symptômes ou signe d'infection dans les 2 semaines précédant le début du traitement.
- 16 Administration d'un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant la randomisation ou nécessité d'administrer ce type de vaccin pendant l'étude. Les patientes devront recevoir le vaccin antigrippal seulement pendant la période hivernale. Ce vaccin ne doit pas être un vaccin vivant atténué.
- 17 Utilisation chronique récente (10 jours avant la randomisation) d'aspirine à une dose > 325 mg/j.
- 18 Antécédent d'hypertension (grade 4 selon CTCAE) ou encéphalopathie hypertensive.
- 19 Hypertension artérielle non contrôlée définit comme tension systolique > 150mmHg et/ou diastolique > 100 mmHg malgré un traitement.
- 20 Maladie cardiovasculaire cliniquement significative y compris :
 1. Infarctus du myocarde ou angor instable dans les 6 mois précédant la randomisation.
 2. Insuffisance cardiaque congestive (ICC) \geq grade 2 selon la "New York Heart Association" (NYHA).
 3. Arythmie cardiaque grave mal contrôlée malgré un traitement (les patientes ayant une fibrillation artérielle contrôlée sont éligibles).
 4. Pathologie vasculaire périphérique de grade \geq 3 (symptomatique, interférant avec les activités quotidiennes et nécessitant une intervention chirurgicale).
- 21 Valeur du QTc > 470 msec ou des antécédents familiaux de QTC long.
- 22 Valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche définie par MUGA/ECHO en dessous de la limite normale (uniquement pour les patientes qui seront traitées par la doxorubicine liposomale pegylée (DLP).
- 23 Antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC), ischémie cérébrale transitoire (ICT), hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) dans les 6 mois précédant la randomisation.
- 24 Antécédent ou présence de troubles hémorragiques dans les 6 mois précédant la randomisation.
- 25 Présence d'une coagulopathie hémorragique ou significative.
- 26 Antécédent ou suspicion clinique de métastase cérébrale ou de compression de la moelle épinière. Un examen radiologique par scanner ou une IRM est obligatoire dans les 4 semaines avant la randomisation, en cas de suspicion de métastase cérébrale. Une IRM de la moelle épinière est obligatoire dans les 4 semaines avant la randomisation en cas de suspicion de compression de la moelle épinière.
- 27 Antécédent ou présence, pendant l'examen clinique d'une maladie du système nerveux central excepté une maladie adéquatement traitée par un traitement standard (ex : crises épileptiques).

- 28 Traumatisme important dans les 4 semaines précédant la randomisation.
- 29 Plaies non cicatrisées, ulcère actif, fracture osseuse.
- 30 Antécédent de fistule abdominale ou de perforation gastro-intestinale liée à la prise d'un traitement anti-VEGF.
- 31 Présence d'une occlusion intestinale, ou maladie sub-occlusive liée au cancer.
- 32 Les patientes présentant de l'air dans l'abdomen non expliqué par une paracentèse ou une chirurgie récente.
- 33 Présence de toute autre maladie, trouble fonctionnel, anomalie à l'examen clinique ou anomalie des examens de laboratoire qui contre-indiquerait la prise du traitement à l'étude ou qui pourrait engendrer des risques pour la patiente.
- 34 Patiente ayant la capacité de procréer (non stérile, et date des dernières menstruations < 2 ans) et ne souhaitant pas utiliser des méthodes efficaces de contraception pendant l'étude et pendant 6 mois après la fin du traitement de l'étude.
- 35 Patiente enceinte ou allaitante.
- 36 Antécédent d'allergie sévère, choc anaphylactique ou réactions d'hypersensibilité aux anticorps monoclonaux ou protéines humaines.
- 37 Allergie connue à des produits à base de cellules ovariennes de hamster chinois ou tout autre composant de l'atezolizumab.
- 38 Réaction d'hypersensibilité immédiate ou allergie connue à des médicaments chimiquement proches du bévacizumab, de la carboplatine, de la gemcitabine, du paclitaxel et de la doxorubicine liposomale pegylée (DLP) ou à leurs excipients qui pourrait empêcher la participation de la patiente à l'étude.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Septembre 2016
Fin estimée dans l'inclusion : Septembre 2020
Nombre de patients à inclure : 600

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Azuréen de Cancérologie (CAC)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Remy LARGILLIER
Investigateur principal

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Philippe FOLLANA
Investigateur principal

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Renaud SABATIER
Investigateur principal

> Institut Sainte-Catherine (ISC)

(84) VAUCLUSE

Dr. Julien GRENIER
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Jean-Emmanuel KURTZ
CHRU - Strasbourg
Email : j-emmanuel.kurtz@chru-strasbourg.fr

Promoteur(s)

ARCAGY-GINECO

Mme Sara SUARD
Chef de Projet
Téléphone : 01 42 34 83 23
Email : ssuard@arcagy.org

Dernière mise à jour le 29 juillet 2019
