

## **BEAT-CC**

**Essai de phase III randomisé comparant une chimiothérapie à base de sel de platine, Paclitaxel, Bevacizumab et Atezolizumab à un traitement à base de sel de platine, Paclitaxel et Bevacizumab chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus métastatique (stade IVB), persistant ou en rechute**

**Phase :** III

**Type d'essai :** Académique / Institutionnel

**Etat de l'essai :** Ouvert

## **Objectif principal**

---

Déterminer si l'ajout d'atezolizumab à la chimiothérapie (cisplatine/paclitaxel [CP]) et bevacizumab améliore la survie globale comparé à la chimiothérapie (CP) et bevacizumab chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus métastatique (stade IVB), persistant ou en rechute.

## **Objectifs secondaires**

---

Comparer la Survie Sans Progression (PFS) entre le bras chimiothérapie CP + bevacizumab et le bras chimiothérapie CP + bevacizumab + atezolizumab. La PFS est évaluée par l'investigateur selon RECIST version 1.1.

Déterminer le taux de réponse objective (ORR) selon RECIST version 1.1.

Evaluer la sécurité et la tolérance de l'association atezolizumab + bevacizumab + CP comparée à la sécurité et à la tolérance de l'association bevacizumab + CP selon CTCAE version 5.0.

Evaluer la durée de réponse (DOR).

Evaluer le délai entre la randomisation et le début du traitement suite à la rechute ou le décès (TFST).

Evaluer le délai entre la randomisation et la seconde rechute (PFS2).

Evaluer la qualité de vie et les symptômes des patientes (PRO) évalués par l'auto-questionnaire QLQ-C30 et les comparer dans les deux bras de traitement.

Caractériser la PK de l'atezolizumab et déterminer l'incidence des anticorps antimédicament.

## **Résumé / Schéma de l'étude**

---

**BRAS A (contrôle) :** Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + bevacizumab 15 mg/kg i.v J1, J1=J21.

Les cycles sont répétés tous les 21 jours jusqu'à progression, toxicité inacceptable, décès, retrait du consentement, ou arrêt de l'étude par le Promoteur, quelque soit l'évènement qui se produit en premier.

Les patientes qui présentent une réponse complète après 6 cycles ou plus de traitement pourront poursuivre avec le bevacizumab seul, selon décision de l'investigateur.

Si la chimiothérapie doit être interrompue pour toxicité, les patientes peuvent poursuivre avec le bevacizumab seul.

Les patientes présentant une toxicité inacceptable au bevacizumab peuvent poursuivre la chimiothérapie comme prévu.

**BRAS B (expérimental) :** Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + bevacizumab 15 mg/kg + atezolizumab 1200 mg i.v J1, J1=J21.

Les cycles sont répétés tous les 21 jours jusqu'à progression, toxicité inacceptable, décès, retrait du consentement, ou arrêt de l'étude par le Promoteur, quelque soit l'évènement qui se produit en premier.

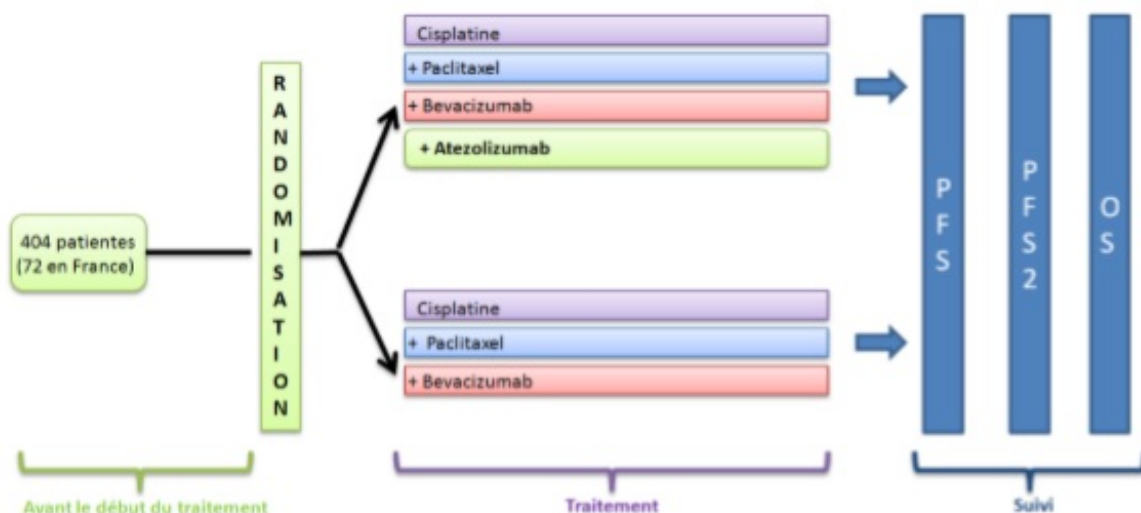
Les patientes qui présentent une réponse complète après 6 cycles ou plus de traitement pourront poursuivre avec l'atezolizumab et le bevacizumab seuls, selon décision de l'investigateur.

Si la chimiothérapie doit être interrompue pour toxicité, les patientes peuvent poursuivre avec le bevacizumab et l'atezolizumab seuls.

Les patientes présentant une toxicité inacceptable au bevacizumab et/ou à l'atezolizumab peuvent poursuivre avec les autres traitements comme prévu.

Randomisation 1.1 stratifiée sur :

- Radiochimiothérapie antérieure (oui/non).
- Histologie (adénocarcinome, incluant les adéno squameux vs carcinome épidermoïde).
- Chimiothérapie principale (cisplatine vs carboplatine).



## Critères d'inclusion

- 1 Femme âgée de plus de 18 ans.
- 2 Signature du consentement éclairé avant toute procédure de l'étude.
- 3 Capacité de se conformer à la prise du traitement et au suivi de l'étude.
- 4 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1.
- 5 Espérance de vie supérieure à 3 mois.
- 6 Diagnostic histologique ou cytologique d'un cancer du col de l'utérus de stade IVB, persistant ou en rechute (les histologies autres que Carcinome épidermoïde, adénocarcinome, ou carcinome adéno-squameux sont exclues), non éligible à un traitement curatif par chirurgie et/ou radiothérapie. L'inclusion des patientes présentant un adénocarcinome sera plafonné à un maximum de 20% du total de la population de l'étude.
- 7 Pas de traitement systémique antérieur pour la maladie métastatique, en rechute ou persistante.
  1. Le traitement par radiochimiothérapie (exclusif ou adjuvant) doit avoir été terminé plus de 3 mois (90 jours) avant l'inclusion.

2. La radiothérapie palliative (i.e pour douleurs ou saignements) est autorisée dans les 6 semaines qui précèdent l'inclusion, tant qu'elle n'a pas d'impact sur la maladie mesurable et que les patientes ne présentent plus d'effets secondaires dus à la radiothérapie au moment de l'inclusion.
- 8 Maladie mesurable selon RECIST v1.1. Si la seule cible mesurable est en territoire irradié, sa malignité devra être prouvée par biopsie.
- 9 Un échantillon tumoral est obligatoire pour l'inclusion. L'échantillon peut provenir d'une biopsie archivée ou d'une biopsie réalisée dans les 3 mois avant l'inclusion et provenant d'une lésion non irradiée. Des biopsies récentes à l'inclusion et à progression sont optionnelles mais souhaitées.
- 10 Hématologie :
  1. Hémoglobine  $\geq 9$  g/dL (transfusion et/ou EPO autorisées).
  2. Neutrophiles  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ .
  3. Lymphocytes  $\geq 0.5 \times 10^9/L$ .
  4. Plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$ .
- 11 Fonction hépatique adéquate :
  1. Albumine  $\geq 2.5$  g/dL.
  2. Albumine totale  $\leq 1.5 \times$  LSN.
  3. Aspartate aminotransférase (ASAT) / alanine aminotransférase (ALAT)  $\leq 2,5 \times$  LSN, ou  $\leq 5 \times$  LSN si présence de métastases hépatiques.
- 12 Fonction rénale adéquate :
  1. Clairance de la créatinine  $\geq 60$  mL/minute calculée selon Cockcroft et Gault, soit par un test des urines de 24h, ou par tout autre test validé.
  2. 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 avoir une protéinurie  $\leq 1g/24h$  ou un ratio protéinurie/créatininurie  $\leq 1$  pour être éligibles.
- 13 Coagulation adéquate : International Normalized Ratio (INR)  $< 1.5 \times$  LSN pour les patientes non traitées par anticoagulant (ou entre 2 et 3 pour les patients sous une dose stable d'anticoagulant pour le traitement des thromboses veineuses incluant l'embolie pulmonaire) et temps de thromboplastine (PTT)  $< 1.5 \times$  LSN.
- 14 Tests négatifs pour les hépatites :
  1. Test de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs) négatif au screening.
  2. Test de l'anticorps anti-HBc négatif au screening ou positif seulement si suivi d'une confirmation de l'absence d'ADN viral par PCR (test uniquement requis si anticorps anti-HBc positif).
  3. Test négatif pour le virus de l'hépatite C au screening ou si positif, suivi d'un test négatif pour l'ARN du virus de l'hépatite C (test uniquement requis si la présence d'anticorps anti-HCV est détectée).
- 15 Absence de toxicités de grade  $\geq 2$  liées aux traitements précédents (à l'exception de l'alopécie).
- 16 Patiente ménopausée ( $\geq 12$  mois d'aménorrhée non induite par des traitements) ou chirurgicalement en incapacité de procréer (absence des ovaires et/ou de l'utérus, ou ayant reçu une irradiation thérapeutique du pelvis). Dans les autres cas, un test de grossesse sanguin négatif réalisé dans les 7 jours précédant le début du traitement de l'étude est requis et la patiente doit utiliser une ou des méthodes de contraception efficace(s) (taux d'échec de  $< 1\%$  par an) durant toute la période de traitement de l'étude et pendant 6 mois après la dernière dose du traitement de l'étude. L'abstinence est une méthode de contraception fiable uniquement si permanente et liée au mode de vie de la patiente (l'abstinence périodique telle que calendrier d'ovulation, prise de la température n'est pas considérée comme une contraception efficace).

## Critères de non-inclusion

---

- 1 Maladie accessible à un traitement local à visée curative.
- 2 Radiothérapie antérieure au cobalt.
- 3 Patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade IVA non accessible à un traitement curatif de radio-chimiothérapie.
- 4 Extension à la vessie ou au rectum lors du bilan d'inclusion. En cas d'atteinte pelvienne, l'absence de tumeur dans la vessie ou dans la muqueuse rectale doit être prouvée par IRM, ou à défaut par endoscopie, dans les 28 jours précédant l'inclusion.

- 5 Pneumopéritoine.
- 6 Hydronéphrose bilatérale, excepté si elle peut être corrigée par sonde JJ ou par néphrostomie.
- 7 Patiente antérieurement traitée par chimiothérapie, exceptée lorsque administrée de façon concomitante à la radiothérapie. Les patientes ayant été traitées par paclitaxel et radiothérapie et les patientes traitées par carboplatine et paclitaxel en adjuvant ne sont pas éligibles.
- 8 Antécédents de traitement par anti-VEGF, incluant le bevacizumab, agonistes de CD137, anti-PD-1, anti-PD-L1 ou antiCTLA4.
- 9 Autre tumeur maligne concomitante ou dans les 5 dernières années autre qu'un cancer cutané non mélanome. Les patientes présentant un historique de tumeur maligne autre que le cancer cutané non mélanome ne sont pas incluables.
- 10 Antécédent ou suspicion clinique de métastase cérébrale ou de compression de la moelle épinière. Un examen radiologique par scanner ou IRM est obligatoire en cas de suspicion de métastase cérébrale. Une IRM de la moelle épinière est obligatoire en cas de suspicion de compression médullaire.
- 11 Antécédent ou présence à l'examen neurologique d'une pathologie du système nerveux central sauf si traitée efficacement par un traitement médical standard (par exemple crises d'épilepsie non contrôlées).
- 12 Antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique cérébral, d'hémorragie subarachnoïdienne dans les 6 mois précédant le début du traitement de l'étude.
- 13 Problème sévère de cicatrisation, ulcère actif ou fracture osseuse. Antécédents de fistule, perforation gastro-intestinale ou abcès intra-abdominal, en cours ou dans les 6 mois précédents ; une prise en charge de la fistule/perforation et/ou de sa cause doit en outre avoir été effectuée.
- 14 Occlusion ou sub-occlusion dans les 6 mois précédant le début du traitement de l'étude.
- 15 Saignement gastro-intestinal ou ulcère gastro-intestinal.
- 16 Maladie de Crohn ou autre maladie inflammatoire de l'intestin.
- 17 Résection intestinale dans les 6 semaines précédant la première administration du traitement de l'étude.
- 18 Antécédent de diverticulite ayant requis une intervention médicale.
- 19 Entérite de grade  $\geq 2$  CTCAE (version 5.0).
- 20 Chirurgie majeure, biopsie chirurgicale ou blessure traumatique significative dans les 28 jours précédant le début du traitement.
- 21 Biopsie transcutanée ou chirurgie mineure (hors pose d'une chambre implantable) dans les 7 jours précédant le début du traitement de l'étude.
- 22 Patiente présentant des saignements ou une condition médicale augmentant le risque de saignement, comme des troubles de la coagulation ou une tumeur envahissant des vaisseaux sanguins majeurs.
- 23 Utilisation en cours ou récente (10 jours avant le début du traitement), quotidienne, d'aspirine ( $> 325$  mg/j, de clopidogrel ( $> 75$  mg/jour), d'anticoagulants par voie orale ou injectable ou de thrombolytiques à visée thérapeutique. L'utilisation d'un anti-coagulant, oral ou injectable, est cependant autorisée si 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. L'utilisation prophylactique d'anticoagulants est autorisée .
- 24 Neuropathie périphérique de grade  $\geq 2$  CTCAE (Version 5.0).
- 25 Antécédent d'évènement thromboembolique de grade  $\geq 3$  CTCAE (Version 5.0).
- 26 Maladie cardiovasculaire cliniquement significative y compris :
  1. Hypertension artérielle non contrôlée, définie par PA systolique  $\geq 150$  mm Hg ou PA diastolique  $\geq 90$  mm Hg, malgré un traitement.
  2. Infarctus du myocarde ou angor instable dans les 6 mois précédant le début du traitement.
  3. Insuffisance cardiaque congestive (ICC)  $\geq$  grade 2 selon la "New York Heart Association" (NYHA).
  4. Arythmie cardiaque grave mal contrôlée malgré un traitement (les patientes ayant une fibrillation auriculaire contrôlée sont éligibles).
  5. Pathologie vasculaire périphérique de grade  $\geq 3$  (i.e symptomatique, interférant avec les activités quotidiennes et nécessitant une intervention chirurgicale).
  6. Antécédent d'accident cardiovasculaire dans les 6 derniers mois.
- 27 Douleur liée à la tumeur non contrôlée.
  1. Le traitement de la douleur doit être équilibré lors du screening. Les lésions symptomatiques accessibles à une irradiation palliative (par exemple les métastases osseuses ou les métastases causant une compression d'un nerf) doivent être traitées avant l'inclusion dans l'étude. La dernière dose de radiothérapie doit avoir eu lieu

- au minimum 6 semaines avant l'inclusion.
2. Un traitement locorégional des lésions métastatiques asymptomatiques, qui en augmentant de taille, pourraient causer des déficits fonctionnel ou une douleur irréductible doit être envisagé avant l'inclusion.
- 28 Epanchement pleural, cardiaque ou ascite non contrôlés nécessitant des procédures de drainage régulières (une ou plus par mois). Les patientes porteuses d'un drain à demeure sont incluables.
- 29 Hypercalcémie non contrôlée (calcium ionisé > 1.5 mmol/L ou calcium total > 12 mg/dL ou calcémie sérique corrigée > LSN) ou symptomatique nécessitant un traitement continu par biphosphonates ou par dénosumab. Les patientes traitées par biphosphonates ou dénosumab pour la prévention d'évènements osseux et qui n'ont pas d'antécédent d'hypercalcémie cliniquement significative sont incluables.
- 30 Antécédents de maladie auto-immune, y compris mais non limité à myasthénie grave, myosite, hépatite auto-immune, 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, sclérose en plaque, vascularite, glomérulonéphrite. Sont incluables :
1. Les patientes ayant une hypothyroïdie auto-immune avec une hormonothérapie thyroïdienne substitutive à dose stable.
  2. Les patientes ayant un diabète de type 1 stable et contrôlé par des injections d'insuline.
  3. Les patientes ayant de l'eczéma, du psoriasis, un lichen simple chronique, un vitiligo avec manifestations cutanées exclusives (par exemple les patientes avec une arthrite psoriasique seraient exclues) sont incluables dans l'étude si les conditions suivantes sont réunies : l'éruption cutanée doit couvrir moins de 10% de la surface corporelle, la maladie est bien contrôlée au moment du screening et nécessite uniquement l'application de corticostéroïdes topiques de faible puissance, pas d'exacerbation aigue de la maladie dermatologique dans les 12 derniers mois.
- 31 Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie induite par un médicament, pneumonie organisée (bronchiolite oblitérante), pneumopathie idiopathique, ou signe de pneumopathie active sur le scanner thoracique. Une fibrose pulmonaire en zone d'irradiation, détectée sur le scanner thoracique avant la randomisation n'est pas un critère de non inclusion.
- 32 Tuberculose active .
- 33 Infection sévère dans les 4 semaines précédant le J1C1, incluant mais non limité à une hospitalisation pour des complications infectieuses, bactériennes, ou pneumonie sévère.
- 34 Présence de symptômes ou de signe d'infection dans les 2 semaines précédant le début du traitement.
- 35 Administration d'antibiotiques oraux ou IV dans les 2 semaines précédant le J1C1. Les patientes recevant une antibiothérapie prophylactique (par exemple pour prévenir une infection urinaire ou une exacerbation de la maladie pulmonaire obstructive chronique) sont incluables.
- 36 Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) connue.
- 37 Administration d'un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédent le début du traitement de l'étude ou nécessité d'administrer ce type de vaccin pendant l'étude. Les patientes pourront recevoir le vaccin antigrippal mais seulement pendant la période hivernale (octobre à mars) et au minimum 4 semaines avant le début du traitement de l'étude.
- 38 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.
- 39 Utilisation de traitements immunostimulants [y compris, mais non limités à interféron- alpha (IFL- $\alpha$ ), Interleukine 2 (IL-2)] dans les 6 semaines ou 5 demi-vies du médicament avant le début du traitement de l'étude.
- 40 Traitement par des corticostéroïdes systémiques ou autres traitements immunosuppresseurs (y compris mais non limités à prednisone, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, thalidomide), et anti-TNF, dans les 2 semaines précédant le début du traitement de l'étude.
1. Les patientes ayant reçu un traitement court et à faible dose (par exemple une dose de dexaméthasone pour les nausées) peuvent être incluses dans l'étude après accord de l'Investigateur Coordinateur de l'étude.
  2. L'utilisation de corticostéroïdes à inhaler pour une maladie pulmonaire obstructive, l'utilisation de mineralocorticoïdes pour les patientes ayant une hypotension orthostatique, et de faibles doses de corticostéroïdes pour une insuffisance corticosurrénale sont autorisés.
- 41 L'utilisation de corticostéroïdes est permise en tant que prémédication pour le traitement à base de Paclitaxel. Toutes les patientes doivent être prémédiquées (y compris avec corticostéroïdes) avant l'administration de la chimiothérapie, en suivant les RCP du paclitaxel et du carboplatine et les pratiques standard du centre. En raison des effets inhibiteurs des corticostéroïdes sur l'activité anti-tumorale de l'atezolizumab, les doses de corticostéroïdes doivent être réduites au minimum, c'est-à-dire :

1. Si la chimiothérapie a été bien tolérée pendant les 2 premiers cycles de traitement sans réaction d'hypersensibilité, une réduction de la dose de corticostéroïdes devra être envisagée pour les cycles suivants, en accord avec les pratiques usuelles du centre.
  2. La prémédication par corticostéroïdes n'est pas recommandée en cas d'arrêt de la chimiothérapie de l'étude.
  3. La prémédication n'est pas recommandée pour l'atezolizumab ou le bevacizumab. Toutefois, si des effets indésirables liés à la perfusion apparaissent, une prémédication par antihistaminiques pourra être administrée avant les perfusions suivantes (à la discrétion de l'investigateur).
42. Patiente participant ou ayant participé à une autre recherche portant sur un médicament ou sur un dispositif médical dans les 4 semaines précédant le début du traitement de l'étude.
  43. Traitement du cancer du col de l'utérus métastatique ou en rechute par anticorps monoclonal anti-cancer (mAB), par chimiothérapie, ou par thérapie ciblée, en première ligne.
  44. Femme enceinte ou allaitante.
  45. Hypersensibilité ou allergie connue au bevacizumab, à l'atezolizumab ou à l'un de leurs excipients.
  46. Condition médicale ou maladie psychiatrique qui pourrait entraver la réussite du traitement.
  47. Allergie connue à des produits à base de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout autre anticorps recombinant humain ou humanisé.
  48. Antécédent d'hypertension sévère ou encéphalopathie hypertensive.
  49. Antécédent de greffe d'organe incluant les allogreffes de moelle osseuse ou les doubles transplantations de sang de cordon ombilical.

## Calendrier prévisionnel

---

Lancement de l'étude : Septembre 2018

Fin estimée des inclusions : Mars 2023

Nombre des inclusions : 72 patientes (en France) / 404 (à l'International)

## Informations complémentaires

---

### Recherche translationnelle

*Echantillons tumoraux* : La disponibilité de matériel tumoral est obligatoire pour participer à l'étude. En l'absence de biopsie archivée, une biopsie d'une lésion non irradiée devra avoir été réalisée dans les 3 mois précédant le début de l'étude. Une biopsie à la progression est optionnelle, mais souhaitable pour les patientes ayant eu une biopsie récente avant inclusion.

*Prélèvements sanguins* : Echantillons pour la pharmacocinétique de l'atezolizumab et l'analyse des anticorps antimédicaments et des biomarqueurs.

## Etablissement(s) participant(s)

---

### > Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Phillipe FOLLANA  
Investigateur principal

## Coordonnateur(s)

---

Dr. Laurence GLADIEFF  
Institut Claudius Regaud - CLCC Toulouse  
**Email** : [gladieff.Laurence@iuct-oncopole.fr](mailto:gladieff.Laurence@iuct-oncopole.fr)

## Promoteur(s)

---

### ARCAGY – GINECO

Mme Alexandra ROHEL  
Chef de Projet  
**Email** : [arohel@arcagy.org](mailto:arohel@arcagy.org)

## Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO)

*Dernière mise à jour le 10 novembre 2020*

---

< PRÉCÉDENT

^  
RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >