

ALBAN UC-0160/1717

Essai de phase III, randomisé, en ouvert, évaluant l'efficacité de l'atezolizumab administré de manière concomitante à des instillations vésicales de BCG (Bacille de Calmette-Guérin) durant 1 an chez des patients atteints d'un cancer de la vessie non infiltrant le muscle à haut risque de récurrence et non préalablement traités par BCG

Phase : III

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Évaluer l'efficacité de l'atezolizumab administré chez les patients atteints de TVNIM à haut risque de récurrence recevant le traitement de référence par le BCG. L'efficacité de l'atezolizumab sera mesurée par la survie sans récurrence .

Objectifs secondaires

Évaluer l'efficacité de l'atezolizumab administré en association avec le traitement par BCG, mesurée par la survie sans progression.

Évaluer l'efficacité de l'atezolizumab administré en association avec le traitement par BCG, mesurée par la survie spécifique à la maladie.

Évaluer l'efficacité de l'atezolizumab administré en association avec le traitement par BCG, mesurée par la survie globale.

Évaluer l'aggravation de la maladie dans chaque bras.

Évaluer la réponse complète dans chaque bras.

Évaluer la réponse complète dans chaque bras parmi les patients atteints d'un Carcinome In Situ (CIS). Objectifs de sécurité et de qualité de vie du patient.

Évaluer l'innocuité de l'atezolizumab administré en association avec le traitement par BCG.

Évaluer la qualité de vie mesurée par le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC.

Résumé / Schéma de l'étude

L'étude se déroule en 2 étapes :

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

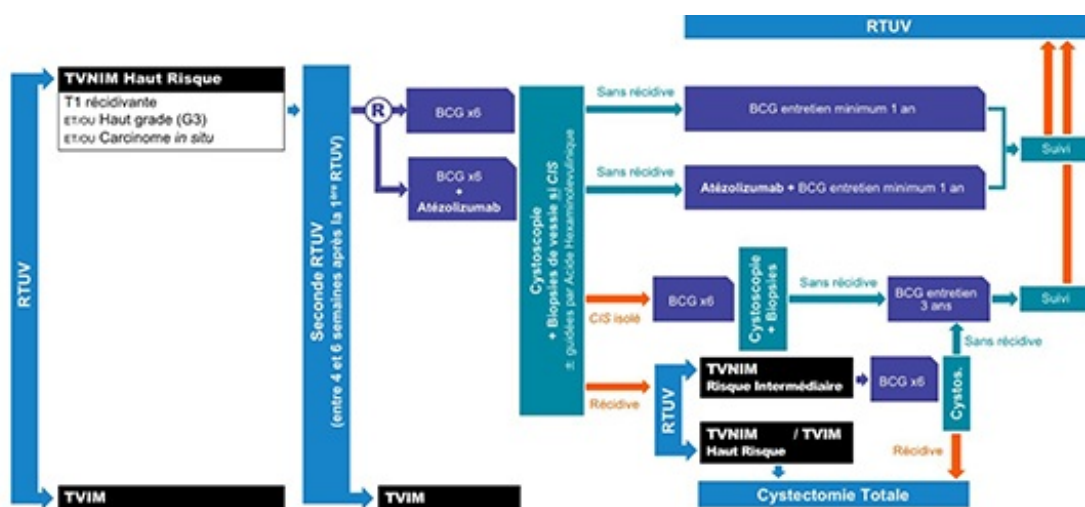
Bras A : Les patients reçoivent du BCG en intravésical seul tous les 7 jours Le traitement est répété pendant 6 semaines en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

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 13ème, 26ème et 52ème 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 13ème, 26ème et 52ème 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 Patients ayant signé un consentement éclairé.
- 2 Hommes et femmes majeures (≥ 18 ans).
- 3 Tout carcinome urothélial non infiltrant le muscle de la vessie confirmé histologiquement (les tumeurs d'histologie mixte sont autorisées si l'histologie prédominante est celle du carcinome urothélial) défini lors de la RTUV comme suit : tumeur T1 et/ou haut grade (G3) et/ou carcinome in situ (CIS).
- 4 Disponibilité d'un échantillon tumoral issu de la chirurgie pour la confirmation centralisée du diagnostic et l'analyse de l'expression de PD-L1.
- 5 Patient ayant subi au moins une résection (primaire ou secondaire) supplémentaire de la tumeur primaire en cas de tumeur T1 ou en cas de TURBT initiale incomplète ou en cas de doute sur la réalisation complète de la TURBT, ou s'il n'y pas de muscle dans l'échantillon (peut être omis si des tumeurs TaLG /G1 ou des tumeurs primaires seules ont été trouvées) sans mise en évidence vers MIBC (directives de l'EAU, 2017).
- 6 Absence de métastase, confirmée par tomographie par ordinateur (TDM) ou par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) du pelvis, de l'abdomen et du thorax dans les 42 jours précédant la première administration du traitement de l'étude.
- 7 Indice de performance ECOG ≤ 2 .
- 8 Espérance de vie ≥ 12 semaines.
- 9 Pression artérielle systolique (PAS) < 160 mmHg et pression artérielle diastolique (PAD) < 95 mmHg, dans les 7 jours précédant la première administration du traitement de l'étude (l'hypertension est autorisée si elle est contrôlée).
- 10 Fonction hématologique et fonction des organes cibles adéquates dans les 7 jours précédant la première administration du traitement de l'étude :

1. Nombre absolu de neutrophiles ≥ 1500 cellules/ μL .
2. Nombre de globules blancs $> 2500/\mu\text{L}$.
3. Nombre de lymphocytes $\geq 300/\mu\text{L}$.
4. Taux de plaquettes $\geq 100,000/\mu\text{L}$.
5. Hémoglobine (Hb) ≥ 9.0 g/dL.
6. Alanine aminotransférase (ASAT), aspartate aminotransférase (ALAT) et phosphatase alcaline (PAL) ≤ 2.5 X LSN.
7. Bilirubine totale ≤ 1.0 X LSN.
8. Les patients atteints d'une maladie de Gilbert peuvent être inclus si le taux de bilirubine totale $\leq 3 \times$ LSN.
9. Temps de céphaline activé (TCA)/Temps de prothrombine $\leq 1.5 \times$ LSN ou international normal ratio (INR) $< 1.7 \times$ LSN.
10. Clairance de la créatinine ≥ 20 mL/min (selon la formule de Cockcroft-Gault).
- 11 Pour les femmes en âge de procréer : accord pour l'abstinence sexuelle (relations hétérosexuelles déconseillées) ou utilisation de méthodes contraceptives ayant un taux d'échec $< 1\%$ par an pendant la période du traitement et pendant au moins 5 mois après la dernière dose d'atezolizumab.
- 12 Les patients doivent être affiliés à la sécurité sociale.
- 13 Le patient est disposé et capable de se conformer au protocole pendant la durée de l'essai, incluant le traitement, les examens et les visites prévues y compris dans la période de suivi.

Critères de non-inclusion

- 1 Patient ayant reçu un traitement antérieur par BCG contre le cancer de la vessie.
- 2 Tout traitement contre le cancer autorisé, y compris une chimiothérapie systémique, ou une hormonothérapie dans les 3 semaines précédant la première administration du traitement de l'étude. L'hormonothérapie substitutive ou les contraceptifs oraux sont autorisés.
- 3 Traitement avec tout autre agent expérimental ou participation à un autre essai clinique avec intention thérapeutique dans les 28 jours ou cinq demi-vies du médicament, selon la durée la plus longue, précédant la première administration du traitement de l'étude.
- 4 Tumeurs malignes autres qu'un carcinome urothélial dans les 5 ans précédant la première administration du traitement de l'étude à l'exception :
 1. Patients atteints d'un cancer de la prostate à faible risque localisé (stade \leq T2b, score de Gleason ≤ 7 et PSA au diagnostic de cancer de la prostate ≤ 20 ng/mL [si mesuré]) traité avec une intention curative et sans récurrence d'antigène prostatique spécifique (PSA) sont éligibles.
 2. Les patients ayant un cancer de la prostate à faible risque (défini comme stade T1/T2a, score de Gleason ≤ 7 et PSA ≤ 10 ng / ml) qui sont naïfs de traitement et qui font l'objet d'une surveillance active sont éligibles.
 3. Les patients atteints de tumeurs malignes pour lesquels le risque de métastase ou de décès est négligeable (par exemple, risque de métastase ou de décès $< 5\%$ à 5 ans) sont éligibles à condition de satisfaire à tous les critères suivants : malignité traitée avec intention curative attendue (tel que cancer du col de l'utérus in situ, cancer de la peau basal ou squameux, ou carcinome canalaire in situ traité chirurgicalement avec intention curative) et aucun signe de récurrence ou de métastase identifié par imagerie et tout marqueur tumoral spécifique à une maladie.
 4. Antécédent de pneumopathie radio-induite dans le champ de rayonnement (fibrose) est autorisée.
- 5 Grossesse ou allaitement.
- 6 Antécédent de graves réactions allergiques, anaphylactiques ou d'autres graves réactions d'hypersensibilité aux anticorps ou protéines de fusion chimériques ou humanisés.
- 7 Hypersensibilité connue aux substances biopharmaceutiques produites dans des cellules d'ovaire de hamster chinois ou à tout composant de la formulation de l'atezolizumab.
- 8 Antécédent de maladie auto-immune ou antécédents d'immunosuppression, ou de conditions associées à un déficit immunitaire congénital ou acquis, incluant, mais sans s'y limiter, myasthénie grave, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux disséminé, arthrite rhumatoïde, maladie intestinale inflammatoire, thrombose vasculaire associée au syndrome des antiphospholipides, granulomatose de Wegener's, syndrome de Sjögren, syndrome de Guillain-Barré, la sclérose en plaques, la vascularite ou la glomérulonéphrite.

1. Les patients ayant des antécédents d'hypothyroïdie auto-immune ayant une dose stable d'hormone thyroïdienne de substitution peuvent être inclus dans cette étude.
 2. Les patients atteints de diabète sucré de type I contrôlée avec une dose stable d'insuline peuvent être inclus dans cette étude.
 3. Des antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, d'une pneumonie organisée (par exemple bronchiolite oblitérante), de pneumonie induite par un médicament, de pneumonie idiopathique ou de pneumonie active visualisée lors d'un examen tomodensitométrie thoracique peuvent être inclus dans cette étude.
 4. Antécédent de pneumopathie radio-induite dans le champ de rayonnement (fibrose) est autorisée.
- 9 Albumine sérique < 2,5 g/dL.
 - 10 Infection connue au VIH.
 - 11 Patients atteints du virus de l'hépatite B actif connu (HBV chronique ou aigue définie comme positive au test de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs) à la visite préliminaire) ou hépatite C.
 1. Les patients ayant une infection par le VHB ou une infection résolue par le VHB (définie comme la présence de l'anticorps anti-hépatite B [Abc HBc] et l'absence de HBsAg) sont éligibles. L'ADN du VHB doit être obtenu chez ces patients avant la randomisation.
 2. Les patients positifs pour l'anticorps anti-hépatite C (VHC) ne sont éligibles que si la réaction en chaîne de la polymérase est négative pour l'ARN du VHC.
 - 12 Tuberculose active connue.
 - 13 Graves infections dans les 4 semaines précédant la première administration du traitement de l'étude, incluant sans toutefois s'y limiter l'hospitalisation en raison de complications d'infection, de bactériémie ou de grave pneumonie.
 - 14 Signes ou symptômes d'infection dans les 2 semaines précédant la première administration du traitement de l'étude.
 - 15 Patients recevant un traitement par antibiotiques oraux ou en IV dans les 2 semaines précédant la première administration du traitement de l'étude. Les patients recevant des antibiotiques prophylactiques (par exemple, pour la prévention d'une infection des voies urinaires ou pour prévenir une exacerbation d'une maladie pulmonaire obstructive chronique) peuvent être inclus dans cette étude.
 - 16 Maladie cardiovasculaire importante, telle qu'une maladie cardiaque selon la New York Heart Association (Classe II ou supérieure), infarctus du myocarde dans les 3 mois précédant la première administration du traitement de l'étude, arythmies instables ou angine instable. Les patients présentant une coronaropathie, une insuffisance cardiaque congestive ne répondant pas aux critères ci-dessus, ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50% doivent bénéficier d'un traitement médical stable optimisé selon l'avis du médecin traitant, en consultation avec un cardiologue.
 - 17 Intervention chirurgicale majeure autre que pour le diagnostic dans les 4 semaines précédant la première administration du traitement de l'étude ou l'anticipation d'une telle chirurgie au cours de l'étude.
 - 18 Transplantation antérieure de cellules souches allogéniques ou d'organes solides.
 - 19 Administration d'un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant la première administration du traitement de l'étude ou l'anticipation de l'administration d'un tel vaccin pendant l'étude. La vaccination antigrippale devrait être administrée pendant la saison grippale seulement (d'octobre à mai dans l'hémisphère nord et d'avril à septembre dans l'hémisphère sud). Les patients doivent accepter de ne pas recevoir de vaccin grippal vivant atténué (p. Ex. FluMist®) dans les 4 semaines précédant la première administration du traitement de l'étude, lors de la randomisation, pendant le traitement ou dans les 5 mois suivant la dernière dose d'atezolizumab.
 - 20 Toute autre maladie, dysfonctionnement métabolique, résultat d'examen physique ou résultat de laboratoire clinique indiquant une suspicion raisonnable d'une maladie ou d'un état qui contre-indique l'utilisation d'un médicament expérimental ou qui pourrait affecter l'interprétation des résultats ou exposer le patient à un risque élevé de complications du traitement.
 - 21 Traitement antérieur par agonistes du CD137 ou par blocage des points de contrôle immunitaires, y compris traitement par des anticorps thérapeutiques anti-CD40, anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PDL1.
 - 22 Traitement par des agents immunostimulants systémiques (incluant sans toutefois s'y limiter les interférons et l'IL-2) dans les 6 semaines ou les cinq demi-vies du médicament, selon la durée la plus courte, précédant la première administration du traitement de l'étude.
 - 23 Traitement par des corticostéroïdes systémiques ou autres médicaments immunosuppresseurs systémiques (incluant sans toutefois s'y limiter la prednisone, la dexaméthasone, le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate, le thalidomide et les agents anti-facteur de nécrose tumorale [anti-TNF]) dans les 2 semaines précédant la première administration du traitement de l'étude ou l'anticipation de l'utilisation de tels traitements

pendant l'étude.

1. Les patients ayant eu une administration d'immunosuppresseurs systémiques, aigue, à faible dose (par exemple, une dose unique de dexaméthasone pour la nausée, des doses multiples pour une allergie de contraste) peuvent être inclus dans l'étude.

2. L'utilisation de corticostéroïdes inhalés ou à faible dose (par exemple ≤ 10 mg/jour de prednisone) pour la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou l'asthme, les minéralocorticoïdes (par exemple fludrocortisone pour l'insuffisance surrénalienne) et les corticostéroïdes à faible dose pour les patients hypotendus ou présentant une insuffisance corticosurrénale est permise.

24. Personne privée de liberté ou sous tutelle ou sous curatelle.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Janvier 2019

Fin estimée des inclusions : Janvier 2021

Nombre de patients à inclure : 614

Informations complémentaires

ETUDE ANCILLAIRE :

Évaluer les biomarqueurs prédictifs et de pronostic du cancer de la vessie et de sa récurrence dans les tissus tumoraux, le sang et l'urine.

Etablissement(s) participant(s)

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Géraldine PIGNOT
Investigateur principal

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Conception

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Eric LECHEVALLIER
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 24 septembre 2020

[< PRÉCÉDENT](#)

[^
RETOUR AUX RÉSULTATS](#)

[SUIVANT >](#)