

ATHENA

Etude de phase II évaluant l'efficacité de l'atézolizumab associé à du bévacizumab, chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Évaluer l'activité clinique selon le taux de réponse objective après 18 semaines de traitement selon les critères RECIST 1.1.

Objectifs secondaires

Évaluer le taux de contrôle de la maladie.

Évaluer la durée de réponse.

Évaluer le taux de meilleure réponse globale.

Évaluer la survie globale et la survie sans progression.

Évaluer la nature, la fréquence et le grade des événements indésirables gradés selon la classification CTCAE v5.0.

Résumé / Schéma de l'étude

Les patients sont répartis en 2 groupes selon leur statut HPV.

Tous les patients reçoivent de l'atézolizumab IV associé à du bévacizumab IV toutes les 3 semaines.

Le traitement est répété en l'absence de progression de la maladie et de toxicités.

Critères d'inclusion

- 1 Âge \geq 18 ans.
- 2 Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (oropharynx, cavité buccale, hypopharynx et larynx) localement avancé ou métastatique confirmé par un examen histologique.
- 3 Progression ou rechute de la maladie, documentée par un examen radiologique dans les 6 mois après une ligne de chimiothérapie à base de platine en phase avancée/métastatique. Les patients peuvent avoir reçu des agents anti-EGFR (en association ou de façon séquentielle) ou tout autre traitement standard de première ligne autorisé avant l'inclusion.
- 4 Documentation du statut tumoral HPV par immunohistochimie pour la protéine p16 selon les pratiques institutionnelles locales.
- 5 Au moins une lésion mesurable radiographiquement par tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique selon les critères RECIST v1.1.
- 6 Présence d'une lésion tumorale visible par imagerie médicale et accessible de façon répétée par voie percutanée ou endoscopique permettant la collection de biopsies au trocart sans risque inacceptable pour les patients et permettant la collecte de 4 cores avec une aiguille de 16-gauge minimum.
- 7 Disponibilité d'un échantillon tumoral représentatif archivé fixé en formol et inclus en paraffine (FFIP) de la tumeur primaire et/ou d'une métastase accompagné d'un compte-rendu histologique.
- 8 Indice de performance \leq 1 (OMS).
- 9 Espérance de vie \geq 18 semaines.
- 10 Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles \geq $1,5 \times 10^9/L$, plaquettes \geq $100 \times 10^9/L$ et hémoglobine \geq 9 g/dL, globules blancs \geq $2,5 \times 10^9/L$, lymphocytes \geq $0,5 \times 10^9/L$.
- 11 Fonction de coagulation :
 1. INR $<$ 1,5 (si patient sous anticoagulant : prothrombin time/INR $<$ 3.0).
 2. aPTT \leq LSN (si patient sous anticoagulant : aPTT $<$ 1.5 LSN).
- 12 Fonction hépatique : bilirubine sérique \leq $1,5 \times$ LSN (\leq $3 \times$ LSN dans le cas de syndrome de Gilbert), albumine \leq 30 g/L et transaminases \leq $2,5 \times$ LSN (\leq $5 \times$ LSN en cas de métastases).
- 13 Fonction cardiaque : fraction d'éjection ventriculaire gauche \geq 40%.
- 14 Fonction rénale : clairance de la créatinine \geq 30 mL/min (formule de Cockcroft-Gault) ou \leq $1,5 \times$ LSN; protéinurie $>$ 2+ sur bandelette urinaire ou \leq 1,0 g pour une protéinurie sur 24 heures.
- 15 Contraception efficace pour les patients en âge de procréer au moins 2 semaines avant le début de l'entrée dans l'étude, pendant la durée de l'étude et au moins pendant 6 mois après la fin du traitement à l'étude.
- 16 Test de grossesse urinaire ou sérique négatif dans les 7 jours précédant le début du traitement à l'étude.
- 17 Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- 18 Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

- 1 Cancer du nasopharynx (cavum).
- 2 Métastases au niveau du système nerveux central symptomatiques, non traitées ou à progression active. Les patients asymptomatiques ayant des métastases du SNC peuvent être autorisés sous certaines conditions.
- 3 Envahissement tumoral des vaisseaux sanguins principaux ou à proximité de ces derniers confirmé par un radiologue spécialiste.
- 4 Compression médullaire non résolue de façon définitive par chirurgie et/ou radiothérapie.
- 5 Douleur liée à la tumeur non contrôlée : les patients nécessitant un traitement par des analgésiques narcotiques lors du screening doivent être traités par une dose stable avant le début du traitement à l'étude ; les lésions symptomatiques (ex : métastases osseuses ou métastases entraînant une compression nerveuse) prises en charge par radiothérapie palliative doivent être traitées avant le début du traitement à l'étude ; les patients doivent avoir récupérés de tout effet lié aux radiations ; lésions métastatiques asymptomatiques qui pourraient être à l'origine de déficits fonctionnels ou de douleurs persistantes pouvant s'aggraver (ex : métastases épidurales non associées à une compression médullaire) doivent être traitées, si approprié, par un traitement loco-régional avant l'inclusion.
- 6 Infection active nécessitant l'administration d'antibiotiques par voie IV ou infection sévère dans les 4 semaines avant le début du traitement.

- 7 Epanchement pleural non contrôlé, épanchement péricardique ou ascite nécessitant des drainages répétés.
- 8 Patients présentant une affection médicale grave ou incontrôlée dans les 4 semaines précédant l'instauration du traitement.
- 9 Tuberculose active.
- 10 Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique (y compris pneumopathie), de pneumopathie médicamenteuse, de pneumonie organisée (c'est-à-dire, bronchiolite oblitérante, pneumonie organisée cryptogénique) ou une mise en évidence d'une pneumopathie évolutive sur imagerie médicale (TDM thoracique) lors du screening.
- 11 Antécédent de fistule abdominale, de perforation gastro-intestinale ou abcès intra abdominal dans les 6 mois avant le début du traitement à l'étude.
- 12 Antécédent d'hémoptysie ($\geq \frac{1}{2}$ cuillère à café de sang rouge vif par épisode), ou toute autre hémorragie sévère ou patient à risque hémorragique (antécédents de saignements gastro-intestinaux, ulcères etc.).
- 13 Antécédents ou preuve de diathèse hémorragique ou de coagulopathie importante à risque de saignement.
- 14 Antécédent de maladie concomitante cliniquement significative et non contrôlée qui pourrait interférer avec l'interprétation des résultats ou le respect des procédures et suivis imposés par protocole, dont les maladies hépatiques significatives (comme la cirrhose, trouble épileptique majeur non contrôlé, un syndrome de la veine cave supérieure).
- 15 Antécédents connus de maladie auto-immune incluant mais n'étant pas limité aux maladies suivantes : myasthénie grave, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire de l'intestin, thrombose vasculaire associée à un syndrome des anti-phospholipides, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren's, syndrome de Guillain-Barré, sclérose en plaques, vascularite, ou glomérulonéphrite à l'exception de certaines pathologies.
- 16 Tumeur maligne autre qu'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou dans les 3 ans précédant l'instauration du traitement de l'étude. Les patients ayant des tumeurs présentant un risque négligeable de métastases ou de décès et traitées par un traitement à visée curative (comme par exemple, les carcinomes in situ du col utérin, les cancers de la peau basocellulaire ou épidermoïdes, les cancers localisés de la prostate, ou les carcinomes canaux in situ traités par chirurgie à visée curative) sont autorisés.
- 17 Insuffisance cardiaque congestive de classe ≥ 2 (NYHA), infarctus du myocarde dans les 3 mois précédant le début du traitement à l'étude, arythmies installées, syndromes aigus coronariens (dont l'angor instable) ou tout antécédent d'angioplastie coronarienne/ pause de stent ou de pontage dans les 6 derniers mois, arythmie cardiaque sévère nécessitant un traitement médicamenteux ou de sévères anomalies de la conduction cardiaque, cardiopathie valvulaire significative, cardiomégalie, hypertrophie ventriculaire ou cardiomyopathie, hypertension non contrôlée définie par une pression systolique > 150 mmHg et/ou une pression diastolique > 100 mmHg, avec ou sans traitement antihypertenseur antécédent de crise d'hypertension ou d'encéphalopathie hypertensive, antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'ischémie cérébrale transitoire dans les 6 mois précédant le début du traitement à l'étude, maladie vasculaire périphérique cliniquement significative (ex : anévrisme aortique nécessitant une intervention chirurgicale ou une thrombose artérielle périphérique récente) dans les 6 mois avant le début du traitement à l'étude.
- 18 Vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant l'inclusion ou à tout moment de l'étude. Le vaccin antigrippal doit être administré uniquement pendant la saison de la grippe.
- 19 Traitement antérieur par plus de 2 lignes de traitement systémique en phase avancée ou métastatique pour leur carcinome épidermoïde de la tête et du cou.
- 20 Traitement antérieur par des agonistes du CD137 ou des traitements inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (incluant les inhibiteurs de PD-1, PD-L1 et CTLA4), ou par des inhibiteurs VEGF ou de son récepteur VEGFR.
- 21 Tout traitement systémique par un immunosuppresseur (dont, mais non limité aux corticostéroïdes, au cyclophosphamide, à l'azathioprine, au méthotrexate, au thalidomide et aux anti-TNF-alpha) dans les 2 semaines avant le début du traitement à l'étude, ou nécessité prévue/prévisible d'un traitement systémique par un immunosuppresseur pendant la durée du traitement, à l'exception des corticostéroïdes inhalés, administrés par voie intranasale, topiques ou les corticostéroïdes administrés par voie systémique à dose physiologique ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent.
- 22 Traitement par un immunostimulant systémique (dont, mais non limité aux interférons et à l'interleukine-2 [IL2]) dans les 4 semaines ou 5 demi-vies (selon la durée la plus longue) avant le début du traitement à l'étude.
- 23 Traitement par antibiotiques oraux ou IV dans les 14 jours avant le début du traitement à l'étude. Les patients recevant une prophylaxie antibiotique (exemple, en prévention des infections urinaires ou d'une bronchopneumopathie chronique obstructive) sont autorisés.
- 24 Traitement dans les 10 jours avant le début du traitement à l'étude de l'un des traitements suivants : acide

acétylsalicylique (> 325 mg/jour) ; clopidogrel (> 75 mg/jour) ; agents ; anticoagulants ou thrombolytiques administrés par voie orale ou parentérale à des fins thérapeutiques sauf si l'INR ou le TCA sont dans les limites thérapeutiques (selon chaque institution) et si le patient reçoit une dose stable d'anticoagulants dans les 2 semaines avant le début du traitement à l'étude. Tout traitement anti-cancer expérimental ou autorisé dans les 28 jours ou 5 demi-vies (selon la durée la plus longue) avant le début du traitement à l'étude.

25 Tout traitement concomitant par un agent anti-cancéreux autorisé ou expérimental, ou la participation à un autre essai clinique à visée thérapeutique.

26 Radiothérapie dans les 21 jours avant le début du traitement à l'étude et/ou persistance de tout effet indésirable de grade > 1 lié à la radiothérapie (dont radiothérapie cérébrale et radiothérapie palliative).

27 Antécédent d'allogreffe de tissu/ou greffe d'un organe solide.

28 Intervention chirurgicale majeure, biopsie ouverte ou grave blessure traumatique dans les 28 jours précédant le début du traitement à l'étude ou chirurgie abdominale, interventions abdominales ou blessure abdominale significative dans les 60 jours avant le début du traitement à l'étude ou patient pour lequel un geste chirurgical majeur est prévu/prévisible au cours de l'étude ou patient n'ayant pas récupéré des effets secondaires des actes chirurgicaux décrits ci-avant.

29 Toxicités d'un traitement anti-cancéreux antérieur non revenues à un grade ≤ 1 (CTCAE). Les patients ayant une alopecie, une neuropathie sont autorisés.

30 Hypersensibilité à la substance active ou à tout excipient des produits expérimentaux, à des anticorps chimériques ou humanisés, à des protéines de fusion ou à des composés biopharmaceutiques produits dans des cellules ovariennes de hamster de Chine.

31 Sérologie VIH, VHB ou VHC positive.

32 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Mars 2019

Fin estimée des inclusions : Mars 2022

Nombre de patients à inclure : 110

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Esmâ SAADA-BOUZID
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Jérôme FAYETTE
Centre Léon Bérard - CLCC Lyon

Email : jerome.fayette@lyon.unicancer.fr

Promoteur(s)

Centre Léon Bérard - CLCC Lyon

Dernière mise à jour le 24 avril 2020

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >