

## **ANITA**

### **Etude de phase III, randomisée en double aveugle comparant atezolizumab versus placebo chez des patientes atteintes d'un cancer 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 niraparib en maintenance**

**Phase :** III

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

**Etat de l'essai :** Ouvert

## **Objectif principal**

---

Déterminer si l'ajout de l'atezolizumab à la chimiothérapie à base de platine suivie d'une maintenance avec le niraparib améliore la survie sans progression (PFS) comparé au placebo chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des trompes ou du péritoine sensibles au platine (i.e. ayant un intervalle libre sans traitement à base de platine (TFIp) d'une durée d'au moins 6 mois).

## **Objectifs secondaires**

---

Evaluer :

La survie globale (OS).

Le délai entre la randomisation et le début du traitement à la rechute ou le décès (TSST).

Le délai entre la randomisation et le début d'un traitement à la seconde rechute ou le décès (TSST).

Le délai entre la randomisation et la seconde rechute (PFS2).

La sécurité et la tolérance de l'ajout de l'atezolizumab comparé au placebo.

L'effet du traitement par l'atezolizumab versus le placebo sur les symptômes abdominaux du cancer de l'ovaire rapportés par les patientes. Il sera mesuré à l'aide de 2 items de l'échelle EORTC QLQ-OV28 évaluant les symptômes abdominaux/gastro-intestinaux.

Les résultats rapportés par les patientes (Patient-reported Outcome, PRO) associés avec le traitement par l'atezolizumab versus le placebo pour la fonction et la qualité de vie liée à la santé (Health Related Quality of Life, HRQoL), mesuré par l'échelle EORTC QLQ-C30.

Le taux de réponse objectif (ORR) selon RECIST v1.1 pendant la phase de chimiothérapie et pendant la phase de maintenance.

La durée de réponse (DOR).

La survie sans progression (PFS) depuis le début de la phase de maintenance chez toutes les patientes, chez les patientes avec une réponse complète ou partielle après la fin de chimiothérapie et chez les patientes avec une maladie stable après la fin de la chimiothérapie.

L'efficacité de l'atezolizumab versus le placebo selon le statut BRCA.

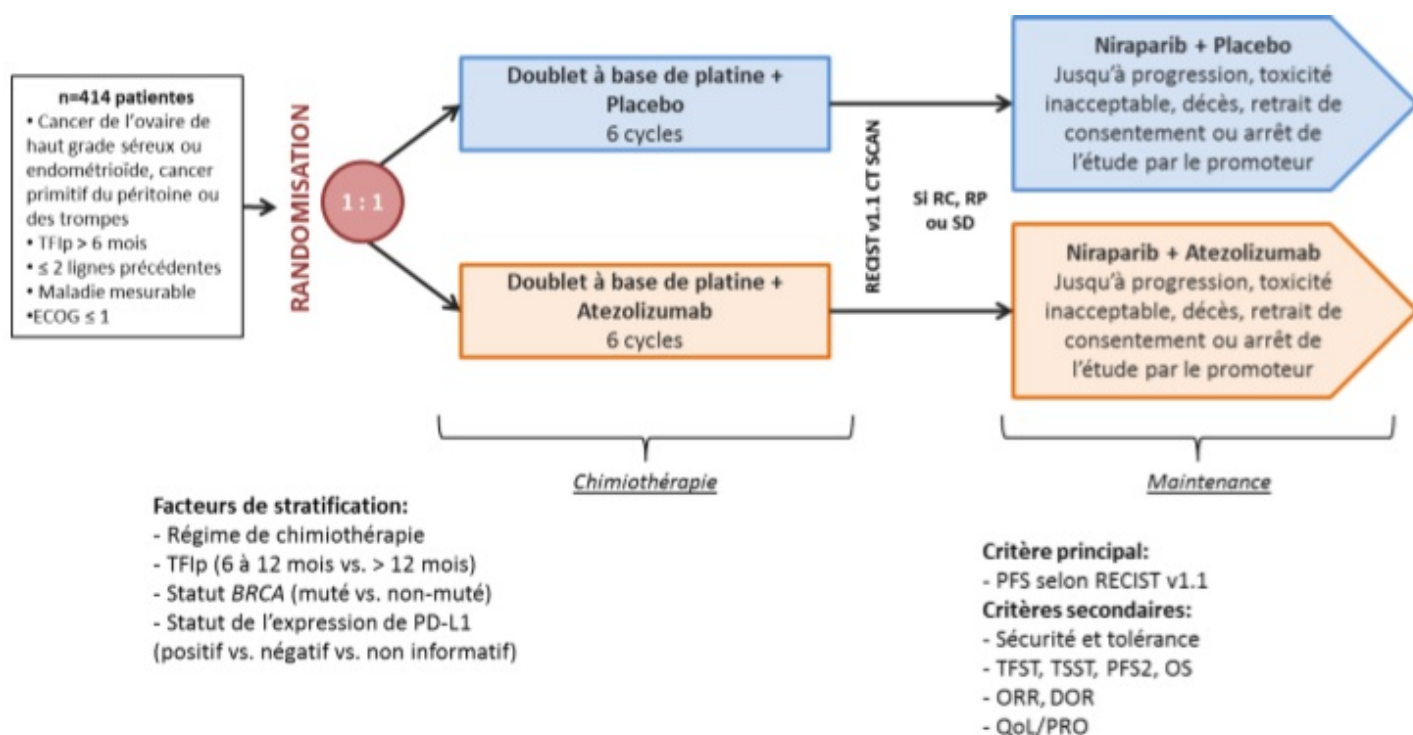
Caractériser le PK de l'atezolizumab et déterminer l'incidence des anticorps anti-médicaments (Anti-Therapeutic Antibodies, ATA).

L'efficacité de l'atezolizumab versus placebo dans les sous-groupes PD-L1 positif et PD-L1 négatif.

## Résumé / Schéma de l'étude

**BRAS A (bras contrôle)** : Placebo de l'atezolizumab en combinaison avec l'un des régimes de chimiothérapie à base de platine (au choix de l'investigateur) suivi d'une maintenance avec le niraparib et le placebo.

**BRAS B (bras expérimental)** : Atezolizumab en combinaison avec l'un des régimes de chimiothérapie à base de platine (au choix de l'investigateur) suivi d'une maintenance avec le niraparib et le placebo.



## Critères d'inclusion

- 1 Age  $\geq$  18 ans.
- 2 Espérance de vie  $\geq$  3 mois.
- 3 Signature du consentement éclairé et capacité de se conformer à la prise du traitement et au suivi de l'étude.
- 4 Diagnostic histologique confirmé d'un carcinome séreux ou endométriode ovarien de haut grade, d'un cancer primitif du péritoine ou des trompes (cytologie seule exclue). De plus, les histologies mixtes avec prédominance d'un adénocarcinome ovarien de haut grade de type séreux ou endométriode ou indifférencié sont autorisées.
- 5 Statut mutationnel BRCA connu (germinal ou somatique).
- 6 Rechute de la maladie plus de 6 mois après la dernière dose de platine : la progression doit être déterminée par RECIST v1.1 ou par des symptômes cliniques sans équivoque en association avec les critères CA125 (GCIG). Aucun autre agent cytotoxique n'est autorisé depuis la dernière dose de platine, cependant la maintenance avec un agent biologique est autorisée s'il est interrompu  $\geq$  28 jours après la randomisation.
- 7 Au maximum 2 lignes antérieures de chimiothérapie ; la dernière ligne doit comporter un régime à base de platine.
- 8 Maladie mesurable selon RECIST v1.1. Si la seule cible mesurable est en territoire irradié, sa malignité devra

être démontrée par biopsie.

9 La disponibilité d'une biopsie tumorale récente est obligatoire (prélevée dans les 3 mois précédant la randomisation). Elle devra être fixée en formol et incluse en paraffine (FFPE) et envoyée au laboratoire central pour détermination du statut PD-L1 avant la randomisation. L'inclusion des patientes avec un statut PD-L1 non informatif sera limitée à 10 % de la population totale de l'étude : Les culots cellulaires provenant d'un épanchement pleural, d'une ascite ou d'un lavage ne sont pas acceptables.

1. Pour les biopsies à l'aiguille, il faut au moins trois échantillons qui doivent être obtenus de manière à minimiser les risques pour la patiente et à maximiser les chances d'avoir du tissu tumoral. Si les échantillons ne contiennent suffisamment de tissu tumoral, l'éligibilité du patient doit être discutée avec le sponsor.

2. Dans le cas où le bloc n'est pas FFPE, un minimum de 5 lames FFPE non colorées peuvent être fournies si disponibles (moins de 60 jours devront s'être écoulés entre la date à laquelle les lames ont été coupées et la date du test PD-L1).

10 Deux autres biopsies tumorales sont requises : une biopsie archivée pour le test exploratoire de PD-L1 sur tissu archivé et une autre biopsie archivée pour les biomarqueurs. Pour le test PD-L1, un minimum de 5 lames FFPE non colorées provenant d'une biopsie archivée peuvent être fournies dans le cas où un bloc FFPE n'est pas disponible. Les lames coupées devront être colorées dans les 60 jours suivant la coupe. Cependant, le blocage de la tumeur (tissu d'archive ou frais) pour les biomarqueurs est obligatoire.

11 Statut de performance ECOG de 0-1.

12 Fonction médullaire et organiques normales :

1. Hémoglobine  $\geq 10.0$  g/dL.

2. Neutrophiles  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ .

3. Lymphocytes  $\geq 0.5 \times 10^9/L$ .

4. Plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$ .

5. Bilirubine totale  $\leq 1.5 \times$  LSN du laboratoire d'analyses.

6. Albumine sérique  $\geq 2.5$  g/dL.

7. Aspartate aminotransférase (ASAT) / Alanine aminotransférase (ALAT)  $\leq 2,5 \times$  LSN, ou  $\leq 5 \times$  LSN si présence de métastases hépatiques.

8. Créatinine sérique  $\leq 1.5 \times$  LSN du laboratoire ou clairance de la créatinine calculée selon l'équation Cockcroft-Gault  $\geq 30$  mL/min.

9. Les patientes ne recevant pas de traitement anticoagulant doivent avoir un International Normalized Ratio (INR)  $\leq 1.5 \times$  LSN et un Temps de ThromboPlastine activée (TTPa)  $\leq 1.5 \times$  LSN. L'utilisation d'anticoagulant à dose complète par voie orale ou parentérale est autorisée tant que l'INR et le TTPa sont dans les limites thérapeutiques (selon les standards de soin, habituellement entre 2 et 3 pour l'INR) et que la dose d'anticoagulant est stable depuis au moins 2 semaines avant la randomisation. L'utilisation d'anticoagulants en prophylaxie est autorisée.

13 Tests négatifs pour les hépatites :

1. Test de l'antigène HBs (Hepatitis B surface antigen) négatif au screening.

2. Test de l'anticorps anti-HBc (Hepatitis B core antibody) négatif au screening, ou test de l'anti-HBc total positif suivi d'un test d'ADN du virus de l'hépatite B (HBV) négatif. Le test de l'ADN HBV sera requis uniquement pour les patientes avec test de l'anti-HBc total positif.

3. Test de l'anticorps anti-HCV (Hepatitis C Virus) négatif au screening, ou test de l'anti-HCV positif suivi d'un test négatif pour l'ARN HCV au screening. Le test de l'ARN HCV sera requis uniquement pour les patientes avec test de l'anti-HCV positif.

14 Absence de toxicités de grade  $\geq 2$  liées aux traitements précédents (à l'exception de l'alopecie).

15 Patiente ménopausée ( $\geq 12$  mois d'aménorrhée non induite par des traitements) ou chirurgicalement stérile (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 premier jour du traitement de l'étude est requis et la patiente doit utiliser une seule ou une combinaison de méthode(s) de contraception efficace(s) (i.e. ayant un taux d'échec  $< 1$  % par an) durant toute la période de traitement de l'étude et pendant au moins 5 mois après la dernière dose du traitement de l'étude. Les patientes doivent s'abstenir de faire un don d'ovocytes sur cette même période. L'abstinence est une méthode de contraception acceptable uniquement si elle est liée au mode de vie préféré et habituel de la patiente. L'abstinence périodique (ex : calendrier d'ovulation, prise de la température) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptables. Les exemples de méthodes de contraception avec un taux d'échec  $< 1$  % par an comprennent la ligature des trompes, la stérilisation masculine, les implants hormonaux, l'utilisation correctement établie d'une combinaison de contraceptifs hormonaux par voie orale ou

injectable et de certains dispositifs intra-utérins. Alternativement, deux méthodes (par exemple, deux méthodes barrière comme un préservatif et une cape cervicale) peuvent être combinées pour atteindre un taux d'échec < 1 % par an. Les méthodes barrière doivent toujours être complétées par l'utilisation d'un spermicide.

16 Les patientes doivent accepter de ne pas donner leur sang pendant l'étude ni pendant les 90 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.

17 Les patientes ne doivent pas allaiter pendant l'étude ni pendant les 180 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.

## Critères de non-inclusion

---

- 1 Tumeur non-épithéliale de l'ovaire, du péritoine ou des trompes (i.e. tumeurs des cellules germinales).
- 2 Tumeur ovarienne à faible potentiel tumoral (ex : tumeur borderline) ou de bas grade.
- 3 Tout autre tumeur maligne au cours des 5 dernières années à l'exception des cas suivants :
  1. Cancer de la peau non mélanomateux traité de façon adéquate, cancer in situ du col de l'utérus traité, carcinome canalaire in situ (CCIS).
  2. Les patientes avec un cancer de l'endomètre primaire synchrone peuvent être éligibles si les 2 critères suivants sont remplis :
    1. Stade I.
    2. Grade 1 ou 2 et sous-type histologique endométrioïde.
  3. Les patientes ayant des antécédents de tumeur maligne diagnostiquée il y a plus de 5 ans peuvent être éligibles à condition d'avoir effectué leur traitement adjuvant systémique  $\geq$  28 jours avant la randomisation et ne présenter aucune récurrence de la maladie.
  4. Les patientes ayant des antécédents de cancer du sein primaire peuvent être éligibles à condition d'avoir terminé leur traitement anticancéreux définitif plus de 5 ans auparavant et ne présenter aucune récurrence du cancer du sein avant le début du traitement de l'étude.
- 4 Chirurgie majeure dans les 4 semaines précédant le début du traitement de l'étude ou patientes n'ayant pas totalement récupéré à la randomisation des effets de toute chirurgie majeure (Grade  $\geq$  2).
- 5 Biopsie transcutanée ou autre procédure chirurgicale mineure, à l'exclusion de la mise en place d'un dispositif d'accès vasculaire, dans les 7 jours précédant le Jour 1 du Cycle 1.
- 6 Administration d'autres traitements de chimiothérapie, anticancéreux ou hormonaux antinéoplasiques, ou d'un traitement avec d'autres agents ou dispositifs expérimentaux dans les 28 jours précédant la randomisation, ou anticipation de le faire pendant la période de traitement de l'étude (la thérapie de remplacement hormonal est autorisée).
- 7 Radiothérapie palliative (ex : pour douleur ou saignement) dans les 6 semaines précédant la randomisation ou patientes n'ayant pas totalement récupéré des effets de la radiothérapie précédente (Grade  $\geq$  2).
- 8 Utilisation chronique actuelle ou récente (dans les 10 jours précédant la randomisation) d'aspirine ( $\geq$  325 mg/day) ou de clopidogrel ( $\geq$  75 mg/day).
- 9 Pathologie cardiovasculaire cliniquement significative (ex : active), incluant :
  1. Infection 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 nécessitant un traitement. Cela n'inclut pas la fibrillation asymptomatique auriculaire avec fréquence ventriculaire contrôlée.
  4. Pathologie vasculaire périphérique de grade  $\geq$  3 (ex : symptomatique et interférant avec les activités de la vie quotidienne, nécessitant une intervention chirurgicale de réparation ou de révision).
  5. Hypertension artérielle incorrectement contrôlée (définie comme pression artérielle systolique > 150mmHg et/ou pression artérielle diastolique > 100 mmHg sous traitement antihypertenseur).
  6. Antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC), d'Attaque Ischémique Transitoire (AIT), ou d'Hémorragie Sub-Arachnoïde (HSA) dans les 6 mois précédant la randomisation.
  7. Antécédent ou évidence de troubles hémorragiques dans les 6 mois précédant la randomisation.
  8. Evidance de diathèse hémorragique ou coagulopathie significative.
- 10 ECG au repos avec un QTc  $>$  470 msec plus de 2 fois dans les 24 heures, ou antécédent familial de syndrome du long QTc.

- 11 Fraction d'éjection ventriculaire gauche mesurée par MUGA/ECHO inférieure à la LSN locale.
- 12 Antécédent ou suspicion clinique de métastases cérébrale ou de compression de la moelle épinière. Une IRM médullaire est obligatoire en cas de suspicion de compression médullaire (dans les 4 semaines précédant la randomisation).
- 13 Antécédent ou mise en évidence par un examen neurologique d'un dysfonctionnement du Système nerveux central (SNC) (ex : crises d'épilepsie non contrôlées), excepté si traité de manière adaptée par la thérapie de référence.
- 14 Occlusion intestinale actuelle et cliniquement significative, y compris sous-occlusion, liée à une pathologie sous-jacente.
- 15 Douleur non contrôlée liée à la tumeur - Les patientes qui nécessitent un traitement pour la douleur doivent être sous un régime stable à l'entrée dans l'étude. Les lésions symptomatiques traitables par radiothérapie palliative (ex : métastases osseuses ou métastases causant une compression nerveuse) doivent être traitées avant l'inclusion. Les patientes doivent avoir récupéré des effets de l'irradiation. Six semaines devront s'être écoulées depuis la dernière dose de radiothérapie. - Les lésions métastatiques asymptomatiques dont la croissance ultérieure causeraient des déficits fonctionnels ou une douleur intraitable (ex : métastase épidurale qui n'est actuellement pas associée avec une compression de la moelle épinière) devraient être considérées si approprié pour une thérapie locorégionale avant l'inclusion.
- 16 Effusion pleurale non contrôlée, effusion péricardique, ou ascites nécessitant des procédures de drainage récurrentes (une fois par mois ou davantage). Les patientes avec cathéter à demeure (ex : PleurX) sont éligibles.
- 17 Une hypercalcémie non contrôlée (calcium ionisé  $> 1.5$  mmol/L ou calcium  $> 12$  mg/dL ou calcium sérique corrigé  $>$  LSN) ou hypercalcémie symptomatique nécessitant l'utilisation continue d'un traitement par biphosphonates ou denosumab. Les patientes qui reçoivent un traitement par biphosphonates ou denosumab afin de prévenir spécifiquement les événements squelettiques et qui n'ont pas d'antécédent d'hypercalcémie cliniquement significatif sont éligibles.
- 18 Evidence de toute autre pathologie, dysfonctionnement métabolique, anomalie à l'examen clinique ou des résultats de laboratoire faisant raisonnablement suspecter la présence d'une pathologie ou d'une condition de contre-indication à l'utilisation du traitement à l'étude ou augmenterait fortement le risque de complications liées au traitement pour la patiente.
- 19 Femme enceinte ou allaitante. Toute femme susceptible de procréer doit avoir un résultat de test de grossesse sérique négatif dans les 14 jours précédant le début du traitement à l'étude.
- 20 Participation simultanée à toute autre étude clinique interventionnelle.

#### *Spécifiques pour l'Atezolizumab :*

- 1 Antécédents de traitement par agoniste de CD137 ou thérapies de blocage ou stimulation des points de contrôle immunitaire, comme des anticorps ciblant PD-1, PD-L1 ou CTLA4.
- 2 Traitement par agents systémiques immunostimulateurs [incluant mais non limité à l'interféron alpha (IFN- $\alpha$ ) et l'interleukine 2 (IL-2)] dans les 4 semaines ou 5 demi-vies du traitement (selon la durée la plus courte) avant le Jour 1 du Cycle 1.
- 3 Traitement par corticostéroïdes systémiques ou autres traitements immunosuppresseurs [y compris mais non limité à prednisone, dexaméthasone, cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, thalidomide et agents anti-TNF (Tumor Necrosis Factor)] dans les 2 semaines précédant le Jour 1 du Cycle 1, ou nécessité anticipée de traitements immunosuppresseurs systémiques pendant l'étude.
  1. L'utilisation de corticostéroïdes inhalés pour une maladie pulmonaire obstructive chronique, de corticoïdes minéraux (ex : fludrocortisone) pour les patientes avec hypotension orthostatique, ou corticostéroïdes additionnels à basse dose pour insuffisance surrénalienne sont autorisés.
  2. L'utilisation de corticostéroïdes est autorisée comme prémédication pour la chimiothérapie. Toutes les patientes doivent recevoir la prémédication avant la chimiothérapie (incluant les corticostéroïdes) selon l'information de prescription et les standards de soin locaux. Les effets des corticostéroïdes sur la prolifération des cellules T peuvent abolir l'activité immunitaire antitumorale précoce médiée par l'atezolizumab, il est donc recommandé de minimiser la dose de corticostéroïdes au niveau cliniquement possible pendant l'étude :
    1. Si la chimiothérapie est bien tolérée pendant les 2 premiers cycles de traitement sans réaction d'hypersensibilité apparente, une réduction de la dose des corticostéroïdes devra être envisagée pour les cycles ultérieurs (en particulier pour les régimes carboplatine-DLP et carboplatine-gemcitabine) si c'est autorisé par les standards de soins locaux.
    2. La prémédication par corticostéroïdes n'est pas recommandée si la chimiothérapie est interrompue

pendant l'étude (i.e. pour raisons de toxicité) ou pendant la phase de maintenance de l'étude.

3. La prémédication n'est pas recommandée pour l'atezolizumab. Cependant si la patiente présente une (des) réaction(s) liées à la perfusion pendant une perfusion d'atezolizumab, une prémédication par des antihistaminiques pourra, à la discrétion de l'investigateur, être administrée pour les perfusions ultérieures.

4 Antécédents de maladie auto-immune, y compris mais non limités à myasthénie grave, hépatite auto-immune, lupus érythémateux disséminé, arthrite rhumatoïde, maladie intestinale inflammatoire, thrombose vasculaire associée à un syndrome des antiphospholipides, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, syndrome de GuillainBarré, sclérose en plaques, vascularite ou glomérulonéphrite. Exceptions : - Patientes ayant une hypothyroïdie auto-immune avec une hormonothérapie thyroïdienne substitutive à dose stable - Patientes avec un diabète de type 1 contrôlé sous insulinothérapie stable.

5 Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique (incluant pneumonite), pneumonie induite par un médicament, pneumopathie organisée (ex : bronchiolite oblitérante, pneumonie organisée cryptogénique), ou évidence de pneumonite active. La pneumonite radique dans le champ d'irradiation (fibrose) détectée sur le scanner thoracique est autorisée.

6 Patientes immunodéprimées (ex : HIV positives).

7 Signes ou symptômes d'infection dans les 4 semaines précédant le Jour 1 du Cycle 1.

8 Tuberculose active.

9 Administration d'un vaccin vivant atténué (dont le vaccin contre la grippe) dans les 4 semaines précédant le Jour 1 du Cycle 1 ou prévision d'une administration à tout moment pendant la période de traitement de l'étude ou dans les 5 mois après la dernière dose d'atezolizumab.

10 Antécédents d'allergie sévère, ou de réactions anaphylactiques ou autres réactions d'hypersensibilité aux anticorps chimériques ou humanisés ou aux protéines de fusion.

11 Hypersensibilité connue ou allergie aux biopharmaceutiques produits par des cellules d'ovaires d'hamster chinois ou de tout composant de la formulation de l'atezolizumab ou d'allergie à tout composant des autres médicaments du protocole ou leurs solvants (incluant le Cremophor®).

#### *Spécifiques pour le niraparib :*

1 Patiente ayant précédemment et dans les mêmes conditions reçu un traitement avec un inhibiteur de PARP ou ayant participé à une étude où l'un des bras de traitement comprenait l'administration d'un inhibiteur de PARP, excepté si la patiente est en ouvert et ne reçoit pas un inhibiteur de PARP. Les patientes ayant reçu un inhibiteur de PARP en première ligne sont éligibles pour l'étude.

2 Patiente ayant présenté une anémie de toxicité hématologique connue de grade  $\geq 3$ , une neutropénie ou thrombocytopénie due à une chimiothérapie antérieure qui a persisté  $> 4$  semaines.

3 Patiente avec un antécédent connu ou un diagnostic actuel de syndrome myélodysplasique ou de leucémie aigüe myéloïde.

4 Antécédent de transplantation allogénique de moelle osseuse ou de transplantation d'un organe solide.

5 Patiente présentant toute condition (comme une anémie transfusionnelle ou une thrombocytopénie), thérapie ou anomalie de laboratoire qui pourrait compliquer l'interprétation des résultats de l'étude ou interférer avec la participation de la patiente à toute la durée du traitement de l'étude.

6 Participante ayant une hypersensibilité connue aux composants ou aux excipients du niraparib.

## **Calendrier prévisionnel**

---

Lancement de l'étude : Décembre 2019

Fin estimée des inclusions : Novembre 2021

Nombre de patients à inclure : 90 (en France) / 414 (à l'International)

## **Etablissement(s) participant(s)**

---

## **> Institut Paoli-Calmettes (IPC)**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Renaud SABATIER  
Investigateur principal

## **> Centre Azuréen de Cancérologie (CAC)**

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Rémy LARGILLIER  
Investigateur principal

## **Coordonnateur(s)**

---

Dr. Frédéric SELLE  
Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon - Paris  
Email : [f.selle@hopital-dcss.org](mailto:f.selle@hopital-dcss.org)

## **Promoteur(s)**

---

### **Grupo Español de Investigacion en Cancer de Ovario (GEICO)**

#### **ARCAGY-GINECO**

Mme Aurélie CHABANON  
Chef de Projet  
Email : [achabanon@arcagy.org](mailto:achabanon@arcagy.org)

**< PRÉCÉDENT**

**RETOUR AUX RÉSULTATS**

**SUIVANT >**