

RÉSUMÉ - PROTOCOLE N° UC-0160/1717

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

NUMERO DE CODE DU PROMOTEUR - PROTOCOLE : N° UC-0160/1717

VERSION DU RESUME (N° & DATE) : N°5.0 - 12 AOUT 2020

INTITULE DE L'ESSAI : *ALBAN: un 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*

TITRE ABREGE : ALBAN

INVESTIGATEURS EN CHARGE DE LA COORDINATION : Pr Morgan ROUPRET & Dr Yohann LORIOT

NOMBRE DE CENTRES PARTICIPANTS (ESTIMATION) : 60

NOMBRE DE PATIENTS : 516

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

NOM :

UNICANCER
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13 (France)

CONTACT :

Mme Maggy Chausson
Chef du projet
R&D UNICANCER
101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
Téléphone : +33 (0)1 85 34 31 12
E-mail : m-chausson@unicancer.fr

C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ESSAI

INDICATION : patients atteints d'un cancer de la vessie non infiltrant le muscle à haut risque de récurrence ayant subi une résection transurétrale de la vessie et non préalablement traités par BCG

METHODOLOGIE : Essai clinique multicentrique, international, de phase III, randomisé (1 :1), en ouvert, comparatif, de supériorité et en deux groupes parallèles. Dans le bras contrôle, les patients seront traités par le BCG qui est traitement de référence dans l'indication. Dans le bras expérimental, les patients seront traités par l'atezolizumab, traitement expérimental, et le BCG, traitement de référence.

OBJECTIF PRINCIPAL :

- Évaluer l'efficacité de l'atezolizumab administré en association avec le traitement par BCG comparé au traitement par BCG seul chez les patients atteints de TVNIM à haut risque de récurrence. L'efficacité de l'atezolizumab sera mesurée par la survie sans récurrence.

OBJECTIFS SECONDAIRES :

Objectifs d'efficacité

- Évaluer l'efficacité de l'atezolizumab administré en association avec le traitement par BCG comparé au traitement par BCG seul, mesurée par la survie sans progression,
- Évaluer l'efficacité de l'atezolizumab administré en association avec le traitement par BCG comparé au traitement par BCG seul, mesurée par la survie spécifique à la maladie,
- Évaluer l'efficacité de l'atezolizumab administré en association avec le traitement par BCG comparé au traitement par BCG seul, 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 comparé au traitement par BCG seul,
- Évaluer la qualité de vie mesurée par le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC.

OBJECTIF EXPLORATOIRE (ETUDE ANCILLAIRE) :

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

CRITERES D'INCLUSION :

- (1) Patients ayant signé un consentement éclairé après la dernière chirurgie endoscopique (TURBT).
- (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 (OMS 2004) et/ou
 - Grade 3 (OMS 1973) 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 dans l'un des cas suivants [sans mise en évidence vers MIBC (directives de l'EAU, 2017):
 - tumeur T1 à la discrétion de l'investigateur
 - TURBT initiale incomplète
 - absence de muscle dans l'échantillon (peut être omis si des tumeurs TaLG /G1 ou des tumeurs primaires CIS seules ont été trouvées)
- (6) Absence de métastase dans le pelvis, de l'abdomen et du thorax, confirmée par tomodensitométrie (TDM) ou par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) dans les 90 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 :
 - Nombre absolu de neutrophiles ≥ 1500 cellules/ μ L
 - Nombre de globules blancs > 2500 / μ L
 - Nombre de lymphocytes ≥ 300 / μ L
 - Taux de plaquettes $\geq 100,000$ / μ L
 - Hémoglobine (Hb) ≥ 9.0 g/dL

- Alanine aminotransférase (ASAT), aspartate aminotransférase (ALAT) et phosphatase alcaline (PAL) $\leq 2.5 \times$ LNS
- Bilirubine totale $\leq 1.0 \times$ LNS
- Les patients atteints d'une maladie de Gilbert peuvent être inclus si le taux de bilirubine totale $\leq 3 \times$ LNS
- Temps de céphaline activé (TCA)/Temps de prothrombine $\leq 1.5 \times$ LNS ou international normal ratio (INR) $< 1.7 \times$ LNS
- 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.

CRITERES 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 :
 - 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 (radiothérapie et/ou prostatectomie) et sans récurrence d'antigène prostatique spécifique (PSA) sont éligibles.
 - 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.
 - 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.

- 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 (voir l'annexe 7 pour une liste plus complète des maladies auto-immunes)
 - Les patients ayant des antécédents d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie auto-immune ayant une dose stable d'hormone thyroïdienne de substitution peuvent être inclus dans cette étude.
 - Les patients atteints de diabète sucré de type I contrôlée avec une dose stable d'insuline peuvent être inclus dans cette étude.
 - 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.
 - 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 (HBV chronique ou aigüe définie comme positive au test de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs) avant la randomisation) ou hépatite C.

- 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.
- 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 urinaire et/ou autres signes et symptômes > grade 1 (NCI-CTCAE v5.0) dans les 2 semaines précédant la première administration du traitement de l'étude.
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.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) Transplantation antérieure de cellules souches allogéniques ou d'organes solides
- (18) 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.

- (19) 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.
- (20) 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-PD-L1
- (21) 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.
- (22) 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.
 - Les patients ayant eu une administration d'immunosuppresseurs systémiques, aigüe, 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.
 - 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.
- (23) Personne privée de liberté ou sous tutelle ou sous curatelle.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

Survie sans récurrence définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la récurrence ou le décès. La récurrence est définie comme la réapparition de la maladie (récurrence locale ou survenue d'une métastase) après le début du traitement.

CRITERE(S) D'EVALUATION SECONDAIRE(S) :

Efficacité :

- La survie sans progression est définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de récurrence et progression définie comme l'évolution du stade Ta au stade T1 ou du stade CIS au stade T1 ; ou comme la progression vers un Cancer de la Vessie Infiltrant le muscle (CVIM) (T \geq 2) ou vers un ganglion lymphatique N+ ou vers des métastases M+ ;
- La survie spécifique de la maladie est définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date du décès dû au cancer de la vessie ;
- La survie globale est définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date du décès toutes causes confondues ;
- L'aggravation de la maladie est définie comme la cystectomie ou un changement significatif du traitement, incluant la chimiothérapie ou la radiothérapie systémiques. La date du diagnostic (cystoscopie ou TDM) conduisant à la cystectomie ou à la chimiothérapie/radiothérapie sera considérée comme la date d'aggravation de la maladie ;
- La réponse complète sera mesurée dans la population entière 3 mois après l'induction (c'est-à-dire 6 semaines après l'inclusion) et un an après la fin de traitement (c'est-à-dire 2 ans après l'inclusion). Ceci est défini par la cystoscopie normale et la cytologie normale.
- La réponse complète sera mesurée parmi les patients avec un CIS aux mêmes temps.

Innocuité et tolérance au traitement rapportée par les patients :

- Fréquence, nature et gravité des événements indésirables classés selon NCI CTCAE v5.0 et événement lié à l'immunité (EILI).

Tolérance au traitement rapportée par les patients :

- La qualité de vie sera évaluée en utilisant le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC à l'inclusion, puis toutes les 12 semaines pendant l'année 1 et l'année 2, puis toutes les 24 semaines pendant les années 3 à 5.

Critères d'évaluation exploratoires :

- Statut des biomarqueurs tumoraux liés à l'immunité dans des tissus archivés obtenus ;
- Statut des biomarqueurs exploratoires dans le plasma, le sang total et les urines collectés avant et pendant le traitement à l'atezolizumab ou à la récurrence et en corrélation avec les résultats obtenus.

D) MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX ET AUXILIAIRES

NOMS DE PRODUIT ET ADMINISTRATION :

MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL

Nom du médicament (DCI)	Nom déposé ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Administration	Posologie
Atezolizumab	MPDL3280A	1 200 mg/20 mL (60 mg/mL)	Intraveineuse	1 200 mg

TRAITEMENT DE REFERENCE (médicament auxiliaire)

Nom du médicament (DCI)	Nom déposé ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Bacille Calmette-Guérin (BCG)	BCG MEDAC [®]	poudre et solvant pour suspension	Intravésical (cathéter)	2.10 ⁸ - 3.10 ⁹ Unités
Bacille Calmette-Guérin (BCG)	OncoTICE ^{MD}	Poudre pour solution	Intravésical (cathéter)	2.10 ⁸ – 8.10 ⁸ Unités

(1) Lorsqu'un médicament générique peut être utilisé, indiquer uniquement la DCI. Le choix du nom déposé ou du nom de marque est laissé à la décision du centre de recherche.

(E) SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES

BRAS DE L'ETUDE :

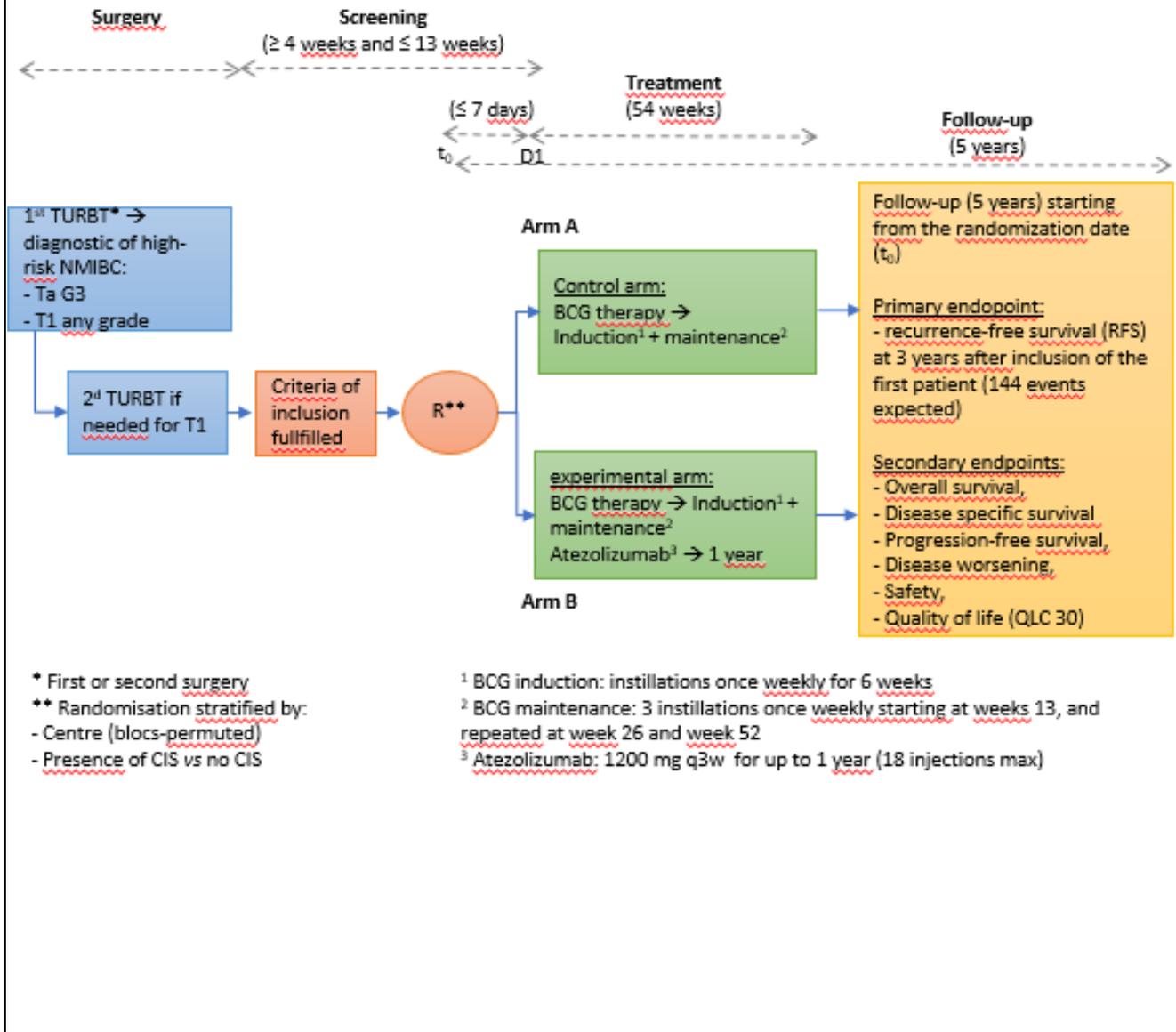
516 patients inclus seront randomisés selon un ratio de 1:1 entre les deux bras de traitement :

- Bras A (bras contrôle) : Traitement par le BCG (induction plus un an d'entretien)
- Bras B (bras expérimental) : Traitement par le BCG (induction plus un an d'entretien) et par l'atezolizumab à la dose de 1 200 mg toutes les 3 semaines pendant 1 an au plus (soit 18 cycles maximum)

CALENDRIER DU TRAITEMENT ET DOSAGE :

- Traitement par le BCG : instillation à dose complète une fois par semaine pendant 6 semaines pour la phase d'induction et 3 instillations successives à dose complète, une fois par semaine, en démarrant à la semaine 13 (3 mois), et renouvelées à la semaine 26 (6 mois) et à la semaine 52 (avec une fin de traitement à la semaine 54) pour la phase d'entretien d'une durée de 1 an
- Atezolizumab : 1 200 mg toutes les 3 semaines pendant 1 an au plus (soit 18 cycles maximum)

SCHEMA DE L'ETUDE :



F) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

NOMBRE REQUIS DE PATIENTS A SELECTIONNER / INCLURE :

Le critère principal sera la survie sans récidence (SSR). Les hypothèses sont les suivantes :

- Niveau de signification bilatéral $\alpha=5\%$
- Puissance de 80% ($\beta=20\%$)

- Un taux de récurrence ou décès de 30 % à 2 ans [39] dans les TVNIM à haut risque sans traitement antérieur par le BCG (groupe contrôle) (correspondant à une SSR de 70 %)
- Une réduction absolue de 10 % du taux de récurrence ou des décès à 2 ans correspondant à un HR de 0,63 en faveur du BCG + atezolizumab (SSR attendue de 80 %)
- Taux de recrutement linéaire de 3 ans (après 6 mois d'initiation de l'étude avec un recrutement considéré comme non significatif) avec un taux d'abandon de 5 % sur la période de l'étude
- Évaluation du critère principal 4.5 ans après l'inclusion du premier patient
- Aucune analyse intermédiaire de la SSR

Pour satisfaire le critère principal, 516 patients doivent être randomisés dans cette étude (258 par bras).

ANALYSE STATISTIQUE :

Les critères d'efficacité seront analysés sur la population en intention de traiter et des analyses d'innocuité seront réalisées sur la population retenue pour l'analyse de l'innocuité (au moins une instillation de BCG +/- un cycle d'atezolizumab).

- Les données qualitatives seront décrites en pourcentages. Les variables quantitatives seront décrites à avec la moyenne + l'écart-type et la fourchette médiane. Les caractéristiques démographiques et cliniques de référence des patients seront comparées en utilisant le test T de Student (test non paramétrique de Wilcoxon en cas de non-normalité de la distribution) ou le test du CHI2 (test de Fisher lorsque cela est approprié) suivant le type de variable.

Les courbes de survie sans récurrence (SSR) seront déterminées en utilisant la méthode de Kaplan Meier. Le taux de récurrence à 2 ans sera déterminé et donné avec son intervalle de confiance (IC) à 95 %.

- Survie spécifique, globale et sans progression : Les taux de survie spécifique, globale et sans progression à 1 an et à 2 ans, ainsi que les taux d'aggravation de la maladie seront déterminés 3 ans après l'inclusion du premier patient.

D'autres critères tardifs (à savoir les temps médians et les taux à 3 et 5 ans) seront déterminés à la fin de l'essai. Les taux seront donnés avec leur IC à 95 %. Les courbes de survie seront estimées avec la méthode de Kaplan Meier et comparées entre les bras en utilisant le test logarithmique par rangs.

- Innocuité : Les descriptions des événements indésirables seront associées aux termes MedDRA. Les événements apparus sous traitement (définis comme des événements survenant lors de ou après la première dose d'atezolizumab et de BCG, ou, pour les patients dans le bras témoin, après la date du premier traitement par BCG) seront codés par des termes MedDRA, des niveaux MedDRA appropriés et un grade selon le NCI CTCAE v5.0. Pour chaque patient, la gravité maximale signalée sera utilisée. Les événements indésirables seront synthétisés en fonction de leur lien de causalité avec le médicament à l'étude conformément à l'évaluation

faite par l'investigateur. Tous les événements indésirables, les événements indésirables conduisant au retrait du médicament à l'étude, les événements indésirables conduisant à une réduction de dose ou à une interruption, les événements indésirables de grade ≥ 3 , les événements indésirables graves et les événements indésirables d'intérêt seront synthétisés ainsi que les décès et la cause des décès.

- Les scores de qualité de vie (QdV) : ils seront décrits à chaque temps de suivi de surveillance clinique par des moyennes, des écarts-types, des médianes et des fourchettes. Les scores seront générés si une réponse a été fournie pour au moins la moitié des éléments de l'échelle. Les directives de notation EORTC seront appliquées. L'impact du 1) temps, 2) du bras de traitement et de 3) l'interaction entre bras et temps, sera déterminée en utilisant un modèle mixte. Les analyses seront réalisées sur les patients avec des données complètes et répétées en utilisant des imputations multiples pour prendre en compte les données manquantes le cas échéant.

- Toutes les analyses seront réalisées en utilisant le logiciel SAS 9.4.

G) IDMC

Un comité indépendant de surveillance de l'étude (IDMC), doté d'une expertise et d'une expérience dans la pathologie, et sans participation directe à la conduite de l'étude, sera mis en place spécifiquement pour garantir une protection efficace des patients, assurer la conduite éthique de l'étude, le rapport bénéfices/risques de l'étude, et assurer une revue indépendante des résultats scientifiques pendant l'étude et à la fin de l'étude.

L'IDMC sera composé de 3 membres à déterminer (au moins 2 cliniciens et 1 statisticien).

L'IDMC n'a qu'un rôle consultatif. Il informera le promoteur qui décidera si les recommandations de l'IDMC seront suivies.

Il sera réuni dans les cas suivants :

- En cas d'alerte du département de pharmacovigilance,
- En cas de difficulté d'analyse des résultats d'efficacité par le comité de pilotage conformément aux hypothèses prévues au protocole,
- En cas de rythme d'inclusion non satisfaisant,
- 6 mois après l'inclusion du premier patient

Sauf décision contraire des membres de l'IDMC, ce dernier se réunira après que 300 patients aient été suivis pendant 3 mois. En outre, des réunions ad hoc de l'IDMC peuvent se dérouler selon les besoins à n'importe quel moment de la période d'étude.

H) ÉCHANTILLONS COLLECTÉS POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

TYPES D'ÉCHANTILLON :

Des échantillons biologiques seront collectés (sang, d'urines et de tumeurs) pour les études translationnelles.

 Etudes ancillaires obligatoires

3 lames blanches ou un bloc et une lame de diagnostic initial seront collectés après la randomisation et au moment de la récurrence (si applicable)

 Etudes ancillaires optionnelles

Les échantillons de sang et d'urine seront collectés lors de la visite préliminaire, pendant la période de traitement, (visite semaines 6, 12 et 51) et au moment de la récurrence. Un échantillon de tumeur (FFPFE ou congelé) sera collecté au moment de la chirurgie de diagnostic et de la récurrence (si applicable).

I) DURÉE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 3 ANS ET 5 MOIS

PERIODE DE TRAITEMENT : JUSQU'À 1 AN

SUIVI : 5 ans incluant la période de traitement

DURÉE JUSQU'À L'ÉVALUATION DU CRITÈRE PRINCIPAL : 4.5 ANS APRÈS LA RANDOMISATION DU PREMIER PATIENT

DURÉE TOTALE DE L'ENSEMBLE DE L'ESSAI (SUIVI INCLUS) : 8.5 ANS

J) CARACTÉRISTIQUES DES LIEUX DE RECHERCHE

Une étude de faisabilité a été réalisée à l'issue de laquelle les centres ont été sélectionnés selon différents critères. Les critères étaient entre autres leur expérience en recherche clinique, leur ressource, leur potentiel patient, la connaissance de la pathologie.

Les lieux de recherche sont des centres de lutte contre le cancer, des centres hospitaliers ainsi que des cliniques.



K) TABLEAU DES EXAMENS

Visites	Préliminaire ¹	Référence ²	Traitement par BCG (induction)	Traitement par BCG (maintenance) ³	Traitement par atezolizumab ⁴	Fin ou arrêt prématuré de traitement	Suivi	Récidive
n°	1	2	Semaines 1,2,3,4,5,6	Semaines 13,14 et 15 26, 27 et 28 52, 53 et 54	Toutes les 3 semaines jusqu'à la semaine 52	Moins de 30 jours après la dernière visite	Toutes les 12 semaines aux années 1 et 2 puis toutes les 24 semaines pour les 3 années suivantes	
Dates	Dans les 90 jours avant J1	Dans les 7 jours avant J1	Jour 1 (J1) du traitement global	Jours 85,92 et 99 Jours 176,181 et 189 Jours 358 , 365 et 372	Début à J1 +/- 2 jours ⁴ et répété tous les 21 jours			
Critères d'inclusion et de non-inclusion	X	X						
Consentement éclairé signé	X							
Critères démographiques (âge, sexe...)	X							
Antécédents médicaux et chirurgicaux	X							
Consommation (tabac, alcool)	X	X	X	X	X	X		
Médicaments antérieurs et concomitants	X	X	X	X	X	X		
Randomisation		X						
Traitements contre le cancer							X	X
EXAMEN PHYSIQUE								
Taille, Poids	X ⁵	X ⁵	X ⁵	X ⁵	X ⁵	X ⁵	X ⁵	X ⁵
ECOG	X	X	X	X	X	X	X	X
Signes vitaux (tension artérielle, température, fréquences cardiaque et pulmonaire)	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶
Examen physique complet	X	X	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X	X	X



UNICANCER
Groupe tumeur : GETUG
Protocole n° : UC-0160/1717
EudraCT n°: 2017-004512-19



Visites	Préliminaire ¹	Référence ²	Traitement par BCG (induction)	Traitement par BCG (maintenance) ³	Traitement par atezolizumab ⁴	Fin ou arrêt prématuré de traitement	Suivi	Récidive
n°	1	2	Semaines 1,2,3,4,5,6	Semaines 13,14 et 15 26, 27 et 28 52, 53 et 54	Toutes les 3 semaines jusqu'à la semaine 52	Moins de 30 jours après la dernière visite	Toutes les 12 semaines aux années 1 et 2 puis toutes les 24 semaines pour les 3 années suivantes	
Dates	Dans les 90 jours avant J1	Dans les 7 jours avant J1	Jour 1 (J1) du traitement global	Jours 85,92 et 99 Jours 176,181 et 189 Jours 358 , 365 et 372	Début à J1 +/- 2 jours ⁴ et répété tous les 21 jours			
TOLERANCE/INNOCUITE								
Evaluations d'innocuité (CTCAE v5.0)	X	X	X	X	X	X	X	X
EXAMEN PARA-CLINIQUE								
Uro/CT-scan ⁷	X		X ⁷		X ⁷		X ⁷	
ECG	X ⁸	X ⁸	X ⁸	X ⁸	X ⁸	X ⁸	X ⁸	X ⁸
Cystoscopie	X		X ⁹	X ⁹	X ⁹	X	X ⁹	
Cytologie urinaire	X	X ¹³	X ⁹	X ⁹	X ⁹	X	X ⁹	
TESTs BIOLOGIQUES								
Hématologie	X	X			X ⁶	X	X	
Biochimie	X	X			X ⁶	X	X	
Coagulation	X	X			X ⁶	X	X	
Fonction hépatique	X	X		X ^{6,11}	X ⁶	X	X	
Fonction rénale	X	X		X ^{6,11}	X ⁶	X	X	
Analyse urinaire (protéines, sang, leucocytes et nitrite)	X	X	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X	X	
ECBU		X	X	X				
TSH, T3 libre, T4 libre	X	X		X ^{6,11}	X ⁶	X	X ¹⁰	

Sérologie des hépatites B et C	X							
Test de grossesse (si applicable)	X ¹²	X ¹²	X ¹²	X ¹²	X ¹²	X ¹²	X ¹²	X ¹²
Visites	Préliminaire¹	Référence²	Traitement par BCG (induction)	Traitement par BCG (maintenance)³	Traitement par atezolizumab⁴	Fin ou arrêt prématuré de traitement	Suivi	Récidive
n°	1	2	Semaines 1,2,3,4,5,6	Semaines 13,14 et 15 26, 27 et 28 52, 53 et 54	Toutes les 3 semaines jusqu'à la semaine 52	Moins de 30 jours après la dernière visite	Toutes les 12 semaines aux années 1 et 2 puis toutes les 24 semaines pour les 3 années suivantes	
Dates	Dans les 90 jours avant J1	Dans les 7 jours avant J1	Jour 1 (J1) du traitement global	Jours 85,92 et 99 Jours 176,181 et 189 Jours 358 , 365 et 372	Début à J1 +/- 2 jours ⁴ et répété tous les 21 jours			
ADMINISTRATION ATEZOLIZUMAB					X			
ADMINISTRATION BCG			X	X				
CONFIRMATION DE LA PATHOLOGIE ET STATUT PD-L-1								
Tissu tumoral (block ou lames)	X							X
QUESTIONNAIRES DE QUALITE DE VIE								
EORTC -QLQ- C30		X	X	X	X	X	X	X

1. La période de sélection entre la chirurgie de diagnostic (TVNIM à haut risque - première ou seconde RTUV si une secondaire RTUV est faite) et le premier jour de traitement (J1) ne doit pas durer plus de 13 semaines (90 jours au maximum) avec un délai d'au moins 4 semaines à observer entre la RTUV (seconde RTUV en cas de tumeur T1 à la discrétion de l'investigateur et occasionnellement de tumeur Ta) et le premier jour du traitement.
2. Un délai de 7 jours au maximum est autorisé entre le premier jour du traitement et la visite de référence au cours la laquelle le patient sera randomisé.
3. L'instillation d'entretien du BCG se fera une fois par semaine répétée 3 fois à 3 mois (semaines 13, 14, 15), 6 mois (semaines 26, 27, 28) et 1 an (semaines 52, 53, 54)
4. Les injections d'atezolizumab interviendront toutes les 3 semaines en commençant le J1 avec une fenêtre de +/- 2 jours.
5. La taille ne sera mesurée qu'à la visite préliminaire
6. Peut être réalisé 48 heures avant le traitement de l'étude
7. Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne complète et un scanner des voies excrétrices supérieures (uro-cr-scan) doit être réalisés pendant la période de sélection. Une TDM des voies urinaires supérieures (uro TDM) doit être réalisée un an et deux ans après la RTUV et après à l'année 4 . Une fenêtre de 14 jours est autorisée pour ces examens des années 1, 2 et 4. En cas de suspicion de récurrence Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne complète doit être réalisée.
8. Si cliniquement indiqué

Résumé en français du protocole n° UC-0160/1717 - version n°5.0 – 12 août 2020 (protocole version 5.0 du 12 août 2020)



UNICANCER
Groupe tumeur : GETUG
Protocole n° : UC-0160/1717
EudraCT n°: 2017-004512-19



9. A la visite de screening, les résultats de la cystoscopie lors de la TURBT doivent être collectés. Aux semaines 12, 25, 39 et 51 (+/-3 jours) dans la première année (la cystoscopie doit intervenir 1 semaine avant l'instillation du BCG pendant la période du traitement) puis toutes les 12 semaines (+/-7 jours) dans la seconde année puis toutes les 24 semaines (+/- 10 jours) pour les années 3, 4 et 5 jusqu'au décès, à la récurrence de la maladie, à la perte de suivi, à la fin de l'année 5 ou jusqu'au retrait du consentement
10. Uniquement dans le Bras B (visites d'atezolizumab)
11. Les fonctions hépatique, rénale et de la glande thyroïde seront évaluées dans le bras du BCG au moment de la cystoscopie à la S12, S25, S39 et S51.
12. Un test de grossesse sérique doit être réalisé à la visite préliminaire pour toutes les femmes. Pour toutes les autres visites, un test de grossesse sérique ou urinaire devra être réalisé pour les femmes en âge de procréer. Si le test urinaire est positif, un test de grossesse sérique devra être réalisé.
13. La cytologie de la visite de référence est optionnelle. Cet examen doit être réalisé si l'investigateur le juge nécessaire.

* La première visite de FU doit être planifiée en fonction de la visite de fin de traitement (la première visite de follow up doit avoir lieu dans les 12 semaines après la visite de fin de traitement)