

RÉSUMÉ – PROTOCOLE N° UC-0160-1715

A) IDENTIFICATION DE L'ÉTUDE	
PROMOTEUR – NUMERO DE CODE DU PROTOCOLE : UC-0160-1715	
VERSION (NUMERO ET DATE) : Version 4.0 – 09 mars 2021	
TITRE DE L'ÉTUDE : Étude de phase II de maintien du traitement anti-PDL1 par l'atezolizumab après radio-chimiothérapie pour les patients atteints de cancer de la vessie infiltrant le muscle non éligibles à une cystectomie radicale : Bladder Sparing	
TITRE ABREGÉ : BLADDER SPARING	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : Prof. Christophe HENNEQUIN Département d'Oncologie Radiothérapie Hôpital Saint-Louis, Paris	
INVESTIGATEURS CO-COORDONNATEURS : Prof. Olivier CHAPET Département d'Oncologie Radiothérapie Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Benite	
Prof. Morgan ROUPRET Service d'Urologie CHU Pitié-Salpêtrière, Paris	
NOMBRE DE CENTRES PARTICIPANTS (ESTIMATION) : 10-15	NOMBRE DE PATIENTS : 77

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
NOM :	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
CONTACT :	MALLIK ZIBOUCHE Chef de projet R&D UNICANCER Tél. : + 33 (0)1 44 23 55 68 Fax : + 33 (0)1 85 34 33 79 e-mail : m-zibouche@unicancer.fr

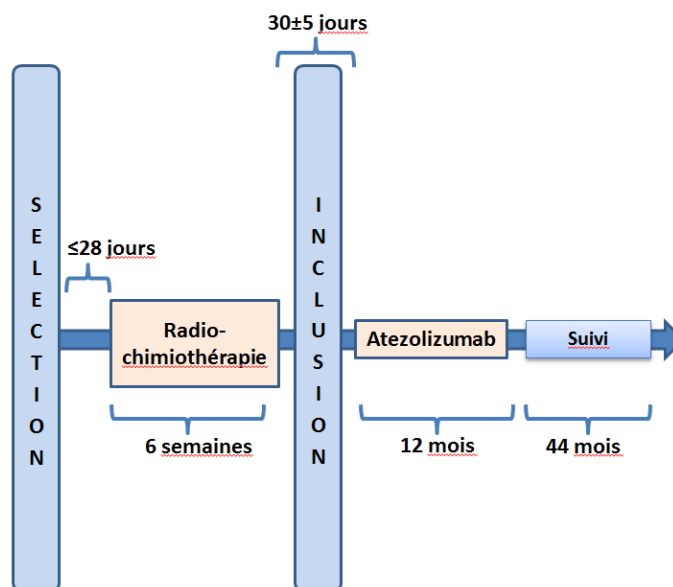
C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ÉTUDE

INDICATION :

Patients âgés de 18 ans ou plus, atteints de cancer de la vessie envahissant le muscle, non éligibles à une cystectomie radicale en raison de leur âge, de leurs comorbidités et/ou de leur refus.

METHODOLOGIE :

Il s'agit d'une étude multicentrique, de phase II à un seul bras.



OBJECTIF PRINCIPAL :

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien par un anti-PD-L1, l'atezolizumab, après une radio-chimiothérapie adjuvante, en termes de survie sans maladie (SSM) évaluée à 2 ans, dans le traitement de patients atteints de cancer de la vessie envahissant le muscle, non éligibles à une cystectomie radicale.

OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Évaluer le contrôle local à 2 et 5 ans.
- Évaluer la survie sans maladie (SSM) à 5 ans.
- Évaluer la survie globale (SG) à 2 et 5 ans.
- Évaluer la tolérance et la sécurité de la stratégie de traitement.
- Évaluer la qualité de vie des patients.

PHASE DE SELECTION

CRITERES D'INCLUSION

1. Cancer de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) pT2-T3 confirmé par l'histologie :
 - Les types histologiques urothéliaux et épidermoïdes sont autorisés.
 - TVIM de novo ou après des antécédents de cancer de la vessie sans envahissement du muscle.
2. Résection transurétrale complète de tumeur de vessie (RTUV), soit :
 - ✓ dans les 6 semaines suivant la sélection si aucune chimiothérapie n'a été administrée,
 - soit
 - ✓ avant le début de la chimiothérapie.
3. Patients pour lesquels une radio-chimiothérapie est prévue.
4. Absence d'atteinte pelvienne majeure : ganglions pelviens ≤ 15 mm à la TDM.
5. Absence de métastase à distance.
6. Patient non éligible à une cystectomie radicale en raison de son âge, de ses comorbidités et/ou de son refus.
7. Patients âgés de 18 ans ou plus
8. Indice fonctionnel de l'ECOG ≤ 2 .
9. Espérance de vie ≥ 12 mois.
10. Paramètres hématologiques et biologiques :
 - Numération leucocytaire $\geq 4\ 000/\text{mm}^3$
 - Numération plaquettaire $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
 - Taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl ou corrigé après transfusion
 - Fonction rénale suffisante : clairance > 50 ml/min (cockcroft).
 - Fonction hépatique suffisante : ASAT (SGOT) et ALAT (SGPT) $\leq 2,5 \times \text{LSN}$, ou $\leq 3,5 \times \text{LSN}$ en cas de maladie concomitante d'étiologie connue et pour laquelle un traitement correcteur est possible.
11. Patients en âge de procréer consentant à utiliser une méthode de contraception médicalement acceptable pendant l'étude et jusqu'à 120 jours après la dernière administration du traitement de l'étude. Les femmes doivent présenter un test de grossesse urinaire ou sérique négatif avant de recevoir le traitement de l'étude et dans les 14 jours précédant la sélection.
12. Patients ayant fourni un consentement éclairé écrit avant la réalisation de toute procédure liée à l'étude.
13. Patients affiliés au régime de la sécurité sociale.
14. Patients disposés et aptes à se conformer aux visites prévues, au plan de traitement, aux tests biologiques et aux autres procédures de l'étude décrites dans le protocole.

CRITERES DE NON-INCLUSION :

Les patients ne sont pas éligibles s'ils remplissent l'un des critères suivants :

1. Patients présentant un carcinome in situ (CIS) de la vessie.
2. Irradiation pelvienne antérieure.
3. Histologie du TVIM différente d'un carcinome urothélial ou épidermoïde (par ex., types histologiques d'adénocarcinome, de sarcome, micropapillaire ou à petites cellules).
4. Antécédents de maladie néoplasique, au cours des 3 années précédant la sélection, à l'exception du carcinome basocellulaire cutané complètement réséqué, du carcinome in-situ ou du cancer de la prostate localisé sans récurrence biochimique après le traitement définitif.
5. Traitement antérieur par des agonistes de CD137 ou des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, notamment des anticorps thérapeutiques anti-antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (anti-CTLA-4), anti-récepteur 1 de mort cellulaire programmée (anti-PD-1) et anti-ligand 1 de mort cellulaire programmée (anti-PD-L1).
6. Contre-indications à la radiothérapie pelvienne (par ex., maladie inflammatoire de l'intestin).
7. Antécédents d'immunodéficience, notamment infection au VIH, ou traitement stéroïdien systémique pour toute autre maladie.
8. Antécédents de maladie auto-immune active, à l'exception de l'hypothyroïdie auto-immune et du diabète de type I (voir annexe 5).
9. Antécédents de réactions anaphylactiques sévères à des anticorps chimériques, humains ou humanisés, ou à des protéines de fusion.
10. Hypersensibilité connue aux produits à base de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) ou à tout autre composant de la formulation de l'atezolizumab.
11. Greffe antérieure de cellules souches allogéniques ou d'un organe solide.
12. Les patients présentant la comorbidité aiguë sévère suivante ne sont pas éligibles :
 - Angor instable ou insuffisance cardiaque congestive ayant nécessité une hospitalisation dans les 6 mois précédant la sélection.
 - Infarctus du myocarde transmural dans les 6 mois précédant la sélection.
 - Infection bactérienne ou fongique aiguë nécessitant l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse à la sélection.
 - Exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive ou d'une autre maladie respiratoire nécessitant une hospitalisation ou empêchant le traitement de l'étude au moment de la sélection.
 - Maladie hépatique sévère : classe B ou C de Child-Pugh.
13. Les patients atteints d'une autre maladie nécessitant une hospitalisation ou incompatible avec le traitement de l'étude ne sont pas éligibles.
14. Patients incapables de respecter les obligations de l'étude pour raisons géographiques, sociales ou physiques, ou de comprendre l'objectif et les procédures de l'étude.
15. Patients inclus dans une autre étude thérapeutique dans les 30 jours précédant la sélection.
16. Femmes enceintes ou allaitant.
17. Personne privée de sa liberté, en détention protectrice ou sous tutelle.

PHASE D'INCLUSION

CRITERES D'INCLUSION

1. Patients ayant reçu une radio(-chimio)thérapie standard ≥ 60 Gy ou équivalent sur la vessie, conformément à la pratique locale.
2. La première administration d'atezolizumab doit être réalisée dans les 30 (+/-5) jours après la dernière séance de RT.

3. Indice fonctionnel de l'ECOG ≤ 2 .
4. Paramètres hématologiques et biologiques :
 - Numération leucocytaire $\geq 3\ 000/\text{mm}^3$
 - Numération plaquettaire $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
 - Taux d'hémoglobine $\geq 9\ \text{g/dl}$ ou corrigé après transfusion
 - Fonction rénale suffisante : clairance $> 50\ \text{ml/min}$ (cockroft)
 - Fonction hépatique suffisante : ASAT (SGOT) et ALAT (SGPT) $\leq 2,5 \times \text{LSN}$, ou $\leq 3,5 \times \text{LSN}$ en cas de maladie concomitante d'étiologie connue et pour laquelle un traitement correcteur est possible.
5. Patients en âge de procréer consentant à utiliser une méthode de contraception médicalement acceptable pendant l'étude et jusqu'à 120 jours après la dernière administration du traitement de l'étude. Les femmes doivent présenter un test de grossesse urinaire ou sérique négatif avant de recevoir le traitement de l'étude et dans les 14 jours précédant l'inclusion.
6. Patients ayant fourni un consentement éclairé écrit avant la réalisation de toute procédure liée à l'étude.
7. Patients disposés et aptes à se conformer aux visites prévues, au plan de traitement, aux tests biologiques et aux autres procédures de l'étude décrites dans le protocole.

CRITERES DE NON-INCLUSION :

Les mêmes critères de non-inclusion que pour la phase de sélection doivent être respectés.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

La survie sans maladie (SSM) sera évaluée à 2 ans. La SSM est définie comme le délai entre la date de l'inclusion et la récurrence de la tumeur (locale, régionale ou à distance) ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon l'événement qui survient en premier.

CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES :

- Le taux de contrôle local sera évalué par cystoscopie à 2 et 5 ans. La présence de cancers de la vessie avec ou sans envahissement du muscle sera considérée comme un échec localisé. Pour être définie comme contrôlée au niveau local, la vessie doit être totalement exempte de tumeur.
- La survie sans maladie (SSM) sera évaluée à 5 ans. La SSM est définie comme le délai entre la date de l'inclusion et la récurrence de la tumeur (locale, régionale ou à distance) ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon l'événement qui survient en premier.
- La survie globale (SG) sera évaluée à 2 et 5 ans. La SG est définie comme le délai entre la date de l'inclusion et la date du décès quelle qu'en soit la cause.
- La tolérance et la sécurité seront évaluées par la toxicité (aiguë [< 6 mois après le début du traitement par l'atezolizumab] et tardive [≥ 6 mois après le début du traitement par l'atezolizumab]), évaluée selon les critères NCI CTCAE v5.0 (voir Annexe 2). La tolérance sera évaluée jusqu'à 5 ans, à 2 et 5 ans.

- La qualité de vie (QdV) sera évaluée par :
 - ✓ le questionnaire EORTC QLQ-C30 (voir Annexe 3).
 Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est composé de cinq échelles sur le fonctionnement, de trois échelles sur les symptômes, d'une échelle sur l'état de santé/la QdV général(e), et de six éléments isolés. Toutes les échelles et les mesures des éléments isolés sont notés entre 0 et 100. Un score élevé représente un niveau de réponse supérieur. Les scores seront analysés à l'aide du Manuel de notation du questionnaire EORTC QLQ-C30 [1].
 - ✓ le questionnaire EORTC QLQ-BLM30.
 - ✓ le questionnaire EORTC QLQ-ELD14 - évaluations oncogériatriques (pour les patients âgés de 70 ans ou plus).
 - ✓ l'échelle G8 Oncodage (à l'inclusion, pour les patients âgés de 70 ans ou plus).

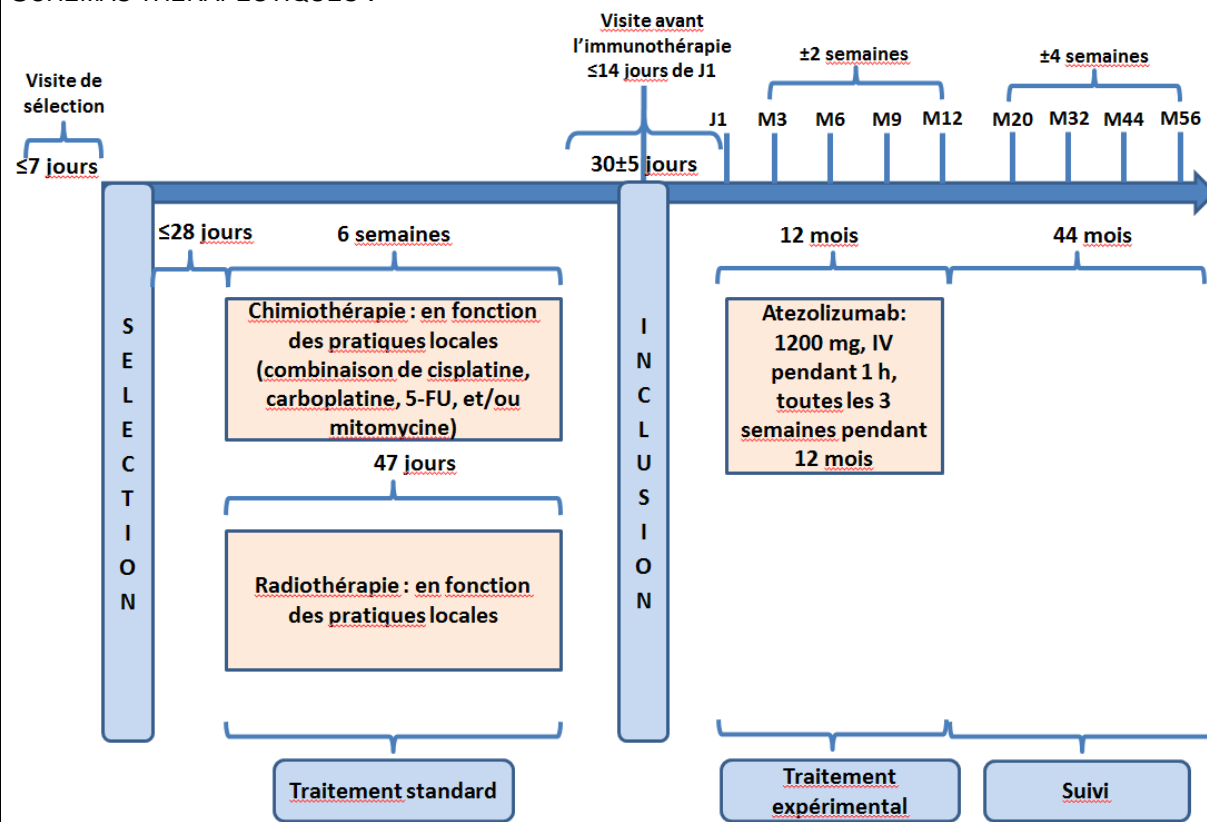
D) MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

NOMS ET ADMINISTRATION DES PRODUITS :

Nom du médicament (DCI)	Nom déposé ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Administration	Posologie
Atezolizumab	TECENTRIQ™	1 200 mg/20 ml (60 mg/ml)	Intraveineuse	1 200 mg

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

SCHEMAS THERAPEUTIQUES :



Le traitement standard comprend :

- Chimiothérapie : en fonction de l'état physiologique du patient, un certain nombre de protocoles de chimiothérapie seront proposés, conformément à la pratique standard locale. La chimiothérapie devra comprendre au moins un des médicaments suivants : cisplatine, carboplatine, 5-fluorouracile (5-FU) et mitomycine C.
- Radiothérapie : irradiation de la vessie : ≥ 60 Gy ou équivalent conformément à la pratique locale.

Le traitement de l'étude comprend :

Immunothérapie par anti-PD-L1 : atezolizumab (1 200 mg) administré par voie IV pendant 1 h toutes les 3 semaines durant 12 mois (18 injections). L'immunothérapie doit commencer 30 jours (± 5 jours) après la radio-chimiothérapie.

DUREE DU TRAITEMENT :

- Immunothérapie : toutes les 3 semaines pendant 12 mois

E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

NOMBRE DE PATIENTS A RECRUTER : 77 patients

Le calcul de l'échantillon est basé sur un schéma de Fleming à un seul stade de phase II.

Hypothèse nulle : Le taux de SSM à 2 ans avec radio-chimiothérapie devrait être de 50 % [12]. Cette hypothèse prend en compte les décès intercurrents qui surviennent avant 2 ans.

Nous formulons l'hypothèse que le traitement d'entretien par l'atezolizumab augmentera la SSM d'au moins 15 %, ce qui se traduira par une SSM de ≥ 65 % à 2 ans.

Un échantillon de 67 patients est nécessaire pour évaluer la SSM à 2 ans, en tenant compte d'une erreur de type I : $\alpha = 0,05$ et d'une erreur de type II : $\beta = 0,20$.

L'étude conclura au bénéfice du traitement d'entretien par anti-PD-L1 si un minimum de 41 patients sont vivants sans récurrence à 2 ans parmi les 67 patients.

Par conséquent, afin de permettre un taux de 15 % de patients recrutés non traités par l'atezolizumab, l'étude inclura 10 patients supplémentaires. En tout, 77 patients seront recrutés dans l'étude.

ANALYSE STATISTIQUE :

- La population éligible sera décrite en termes de respect des critères d'éligibilité, de caractéristiques socio-démographiques, cliniques et biologiques, et de caractéristiques des traitements reçus.
- Le temps de suivi médian sera estimé à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier inversée.
- SSM à 24 mois (analyse du critère d'évaluation principal) :
La SSM est définie comme le délai entre la date de l'inclusion et la progression de la tumeur (locale, régionale ou à distance) ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon l'événement qui survient en premier. La SSM sera analysée pour tous les patients à 2 ans comme critère d'évaluation principal : vivant sans maladie ou non. Après deux ans, la SSM continuera à être enregistrée et analysée en tant que critère d'évaluation secondaire de temps écoulé jusqu'à l'événement ; les patients seront censurés à la date du dernier contact.

- Taux de contrôle local à 2 et 5 ans.
La durée du contrôle local sera calculée depuis la date de l'inclusion jusqu'à la date d'une cystoscopie positive. En cas de récurrence régionale ou à distance survenant avant une récurrence locale, les données seront censurées au moment de la récurrence. La date sera également censurée au décès ou en cas d'apparition d'une seconde tumeur primitive.
- Survie globale (SG) à 2 et 5 ans.
La SG est définie comme le délai entre la date de l'inclusion et la date du décès quelle qu'en soit la cause. Les patients seront censurés à la date du dernier contact pour les patients vivants au moment du gel de la base de données.
- Toxicités aiguës et tardives (NCI CTCAE v5.0) :
 - ✓ Événements indésirables (par grade de toxicité),
 - ✓ Événements indésirables graves,
 - ✓ Événements indésirables liés aux interventions de l'étude,
 - ✓ Les nombres, fréquences et intervalles de confiance à 95 % seront indiqués.
- Le questionnaire EORTC QLQ-C30 sera noté conformément au manuel de notation EORTC QLQ-C30. Pour les échelles dont plus de 50 % des éléments constitutifs sont remplis, un score sera calculé au pro-rata, en conformité avec le manuel de notation et le document de validation. Les sous-échelles dont moins de 50 % des éléments sont complétés seront considérées comme manquantes. Des statistiques récapitulatives des scores absolus et normalisés des échelles QLQ-C30 et de leurs changements depuis l'inclusion seront calculées lors de chaque moment d'évaluation pour chaque groupe de l'étude. La moyenne (et l'intervalle de confiance à 95 %) et la médiane (et les écarts interquartiles) des scores absolus et des changements depuis l'inclusion seront indiquées.
- Questionnaire EORTC QLQ-BLM30.
- Échelles EORTC QLQ-ELD14 et G8 Oncodage (à l'inclusion, pour les patients âgés de 70 ans ou plus).
Les données seront analysées pour évaluer l'impact du traitement sur la QdV des patients les plus âgés (70 ans ou plus). Le module ELD14 est constitué de 14 éléments, dont chacun contient quatre niveaux de réponse.
- Des variables quantitatives supplémentaires seront décrites à l'aide des moyennes et des écarts-types si l'hypothèse de normalité est remplie ; dans le cas contraire, d'autres statistiques descriptives (médiane, éventail, quartiles) seront utilisées.
- Des variables qualitatives supplémentaires seront décrites à l'aide de la fréquence et du pourcentage.

F) ÉCHANTILLONS RECUEILLIS POUR ARCHIVAGE DANS UNE BANQUE

TYPES D'ÉCHANTILLONS :

- Échantillons tumoraux : échantillons utilisés pour le diagnostic et provenant de chaque RTUV positive réalisée.
- Échantillons sanguins :
 - avant la radio-chimiothérapie,
 - avant l'instauration de l'atezolizumab,
 - 3 mois, 6 mois et 12 mois après le début du traitement par atezolizumab,
 - 3 mois, 6 mois et 12 mois après la fin du traitement par atezolizumab.

QUANTITES D'ÉCHANTILLONS :

- Échantillons tumoraux : 2 lames contenant de la tumeur
- Échantillons sanguins : 2 x 10 ml (tubes EDTA)

G) DURÉES DE L'ÉTUDE

PERIODE D'INCLUSION : 48 mois

PERIODE DE TRAITEMENT : 15 mois

SUIVI : 44 mois après la période de traitement

DUREE DE L'ÉTUDE JUSQU'À L'ÉVALUATION DU CRITERE D'ÉVALUATION PRINCIPAL : 48 mois

DUREE GLOBALE DE L'ÉTUDE (Y COMPRIS LE SUIVI) : 107 mois

H) CALENDRIER DE L'ÉTUDE

VISITE DE L'ÉTUDE	Visite de sélection	Traitement standard (radio-chimiothérapie)	Visite d'inclusion	Visites de traitement de l'étude (J1, S3, S6, S9...)	Visites de traitement de l'étude (M3, M6, M9 et M12)	Visite d'arrêt/ de fin du traitement	Visites de suivi (M20, 32, 44 et 56)
DÉLAIS	Dans les 7 jours suivant la sélection	Dans les 28 jours suivant la visite de sélection	14 ± 3 jours avant le début de l'atezolizumab	Lors de la première administration, puis toutes les 3 semaines (± 2 jours)	Tous les 3 mois (± 2 semaines)	< 30 jours après la dernière visite	À 20, 32, 44 et 56 mois après le début de l'immunothérapie (± 4 semaines)
Vérification des critères d'éligibilité	X		X				
Signature du formulaire de consentement éclairé	X		X				
Traitement		X		X	X		
EXAMEN CLINIQUE							
Poids, taille, ECOG PS et signes vitaux	X		X	X	X		X
Données démographiques et antécédents médicaux	X						
Traitements concomitants	X		X	X	X	X	X
Sécurité, toxicité	X		X	X	X		X
EXAMEN PARACLINIQUE							
Évaluation de la tumeur (cystoscopie)*	X				X	X	X
TDM thoraco-abdominale	X				X [§]	X [§]	X [§]
Scintigraphie osseuse	X						
Résection transurétrale de tumeur de vessie (RTUV)	X [#]		X [#]		X [#]	X [#]	X [#]
TESTS BIOLOGIQUES							
NFS, plaquettes	X		X	X	X	X	X
Fonction hépatique	X		X	X	X		X
Fonction rénale	X		X	X	X	X	X
TSH, T3 libre, T4 libre	X		X	X	X	X	X
Test de grossesse (si applicable)	X		X	X	X	X	X
QUALITÉ de VIE							
QLQ-C30	X		X		X ^β	X ^β	X ^β
QLQ-BLM30	X		X		X ^β	X ^β	X ^β
Questionnaire G8 Oncodage**	X						
Questionnaire QLQ-ELD14 **	X		X		X ^β	X ^β	X ^β
BIOBANKING							
Échantillon sanguin	X ^α		X ^α		X ^α		X ^α
Échantillon tumoral	X ^μ			X ^μ	X ^θ		X ^ψ

(*) Évaluation de la tumeur par cystoscopie jusqu'à la récurrence de la maladie ; (§) Uniquement à M6, 12, 20, 32, 44 et 56; (#) Une RTUV sera réalisée si nécessaire ; (**) Uniquement pour les patients âgés de 70 ans ou plus ; (β) Uniquement à M3, 12 et 20 ; (α) Les échantillons tumoraux doivent être recueillis sur toutes les RTUV positives et les échantillons sanguins sont recueillis avant la radio-chimiothérapie(μ), avant l'instauration de l'atezolizumab at D1, (θ) only at M3, 6 and 12. (Ψ) only at 3, 6 and 12 months after end of treatment.