

## **7465-CL-0301 - ASTELLAS EV301 (dernière mise à jour : 15/01/2020)**

[ARCHIMAIDindex.php?action=show&id=462](http://ARCHIMAIDindex.php?action=show&id=462)

### **Informations générales**

**Titre de l'étude** : Etude randomisée, en ouvert, de phase 3 pour évaluer l'Enfortumab Vedotin en comparaison avec une chimiothérapie chez des patients présentant un cancer urothélial localement avancé ou métastatique précédemment traité

**Traitement** : Métastatique ou localement avancé

**Type d'étude** : Ciblage moléculaire / Innovation thérapeutique

**Phase** : III      **Stade** : Localement avancé à Métastatique      **Ligne(s)** : 2

**Schéma** : Enfortumab Vedotin VS Chimio:

Enfortumab Vedotin : 1,25 mg/kg les Jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours

**Objectif principal** : Comparer la survie globale (SG) des patients présentant un cancer urothélial localement avancé ou métastatique traité par enfortumab vedotin (EV) par rapport à la SG des patients traités par chimiothérapie

**Objectifs secondaires** :

- Comparer la survie sans progression sous traitement à l'étude (SSP1) d'après les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) V1.1 chez les patients traités par EV par rapport aux patients traités par chimiothérapie.
- Comparer le taux de réponse globale (TRG) d'après les critères RECIST V1.1, observé sous EV par rapport à la chimiothérapie.
- Évaluer la durée de la réponse (DR) d'après les critères RECIST V1.1, observée sous EV par rapport à la chimiothérapie.
- Comparer le taux de contrôle de la maladie (TCM) d'après les critères RECIST V1.1, observé sous EV par rapport à la chimiothérapie.
- Évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi de l'EV.
- Évaluer les paramètres de qualité de vie (QdV) et de résultats rapportés par le patient (PRO, Patient Reported Outcomes).

### **Spécialités / Localisations**

**Spécialité n°1** : Voies urinaires

**CIM10 - Localisation n°1** : **C65** - Tumeur maligne du bassin

**Spécialité n°2** : Voies urinaires

**CIM10 - Localisation n°2** : **C66** - Tumeur maligne de l'uretère

**Spécialité n°3** : Voies urinaires

**CIM10 - Localisation n°3** : **C67** - Tumeur maligne de la vessie

**Spécialité n°4** : Voies urinaires

**CIM10 - Localisation n°4** : **C68** - Tumeur maligne des organes urinaires, autres et non précisés

## Critères

**Critères d'inclusion** : 1. Formulaire de consentement éclairé écrit approuvé par le comité d'éthique (CPP, comité de protection des personnes) et termes de confidentialité conformes aux réglementations locales (par exemple, autorisation HIPAA [Insurance Portability and Accountability Act] aux États-Unis), fournis par le patient avant toute activité liée à l'étude (y compris le retrait des médicaments interdits, si applicable).

2. Patient légalement adulte d'après les réglementations locales au moment de l'obtention du formulaire de consentement éclairé.

3. Carcinome à cellules urothéliales confirmé sur le plan histologique ou cytologique (c'est-à-dire un cancer de la vessie, du bassin, de l'uretère ou de l'urètre). Les patients présentant un carcinome urothélial (à cellules transitionnelles) avec différenciation épidermoïde ou types cellulaires mixtes sont éligibles.

4. Antécédent de progression radiologique ou récurrence pendant ou après un traitement par CPI (anti-PD1 ou anti-PD-L1) pour un cancer localement avancé ou métastatique. Les patients ayant arrêté le traitement par CPI en raison d'une toxicité sont éligibles à condition de présenter des signes de progression de la maladie après l'arrêt du traitement. Il n'est pas nécessaire que le CPI soit le traitement le plus récent. Les patients pour lesquels le traitement le plus récent a été un traitement non à base de CPI sont éligibles s'ils ont présenté une progression/une récurrence pendant ou après leur traitement le plus récent. Pour un cancer localement avancé, une résection à visée curative ne doit pas pouvoir être envisagée, d'après le médecin traitant.

5. Le patient doit avoir reçu un traitement à base de platine (cisplatine ou carboplatine) dans un contexte de traitement néoadjuvant ou adjuvant pour une atteinte métastatique/localement avancée. En cas d'administration d'un traitement à base de platine dans un contexte adjuvant/néoadjuvant, une progression de la maladie doit avoir été mise en évidence dans les 12 mois suivant la fin du traitement.

6. À l'inclusion, documentation radiologique de la présence d'un cancer localement avancé ou métastatique.

7. Échantillons tissulaires tumoraux disponibles pour une présentation au laboratoire central avant le traitement à l'étude. Si on ne dispose pas d'échantillon tissulaire tumoral, un échantillon tissulaire frais doit être fourni. Si un échantillon tissulaire frais ne peut pas être fourni en raison de problèmes de tolérance, le recrutement dans l'étude doit être discuté avec le moniteur médical.

8. Bilan de performances SP ECOG de 0 ou 1

9. À l'inclusion, résultats d'analyses biologiques suivants :

- Numération absolue des neutrophiles (NAN)  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$

- Numération plaquettaire  $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$

- Hémoglobine  $\geq 9 \text{ g/dl}$

- Bilirubinémie totale  $\leq 1,5 \times$  limite supérieure de la normale (LSN) ou  $\leq 3 \times$  LSN pour les patients présentant une maladie de Gilbert

- Clairance de la créatinine (ClCr)  $\geq 30 \text{ ml/min}$  d'après l'estimation selon les recommandations institutionnelles ou d'après la mesure effectuée sur les urines de 24 heures (le taux de filtration glomérulaire [TFG] peut également être utilisé à la place de la ClCr)

- Alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT)  $\leq 2,5 \times$  LSN ou  $\leq 3 \times$  LSN pour les patients ayant des métastases hépatiques\*

\* Le docétaxel ne doit pas être choisi comme comparateur chez des patients ayant une bilirubine totale  $>$  LSN, ou des taux d'ASAT et/ou d'ALAT  $>$   $1,5 \times$  LSN avec un taux concomitant de phosphatases alcalines  $>$   $2,5 \times$  LSN.

10. Les femmes participant à l'étude doivent être dans une des catégories suivantes :

- Non aptes à procréer :

- Ménopause avérée (définie comme au moins 1 an sans règles, sans autre cause physiologique ou pathologique évidente) avant la sélection ou

- Stérilisation chirurgicale documentée (par exemple, hystérectomie, salpingectomie bilatérale, ovariectomie bilatérale)

Remarque : Les femmes aménorrhéiques en raison d'une autre cause médicale ne sont pas considérées comme ménopausées et doivent suivre les critères des femmes aptes à procréer.

- Ou, si aptes à procréer :

- Consentement à essayer d'éviter toute grossesse pendant l'étude et une période d'au moins 6 mois après l'administration finale du médicament à l'étude

- Test urinaire ou sanguin de grossesse négatif dans les 7 jours précédant le Jour 1 (les femmes ayant de faux résultats positifs et un statut de grossesse négatif après vérification documentée sont éligibles pour la participation),

- Si hétérosexuellement active, consentement à utiliser constamment un préservatif plus 1 forme de moyen de contraception hautement efficace\* conformément aux normes localement acceptées, en commençant à la sélection et pendant toute l'étude et au moins 6 mois après l'administration finale du médicament à l'étude.

11. Pour les femmes participant à l'étude, consentement de ne pas allaiter ou faire de don d'ovules dès la sélection et pendant toute la période d'étude et au moins 6 mois après l'administration finale du médicament à l'étude.

12. Un patient homme sexuellement actif ayant une ou des partenaire(s) en âge de procréer sera éligible si :

- Consentement à utiliser un préservatif masculin, en commençant à la sélection et pendant tout le traitement à l'étude et au moins 6 mois après l'administration finale du médicament à l'étude. Si le patient n'a pas eu de vasectomie ou n'est pas stérile selon la définition ci-dessous, sa ou ses partenaire(s) féminin(e)s doit(vent) utiliser 1 forme de moyen de contraception

hautement efficace\* conformément aux normes localement acceptées, en commençant à la sélection et pendant toute l'étude et au moins 6 mois après l'administration finale du médicament à l'étude chez le patient participant à l'étude.

\* Les moyens de contraception hautement efficaces sont les suivants :

? Utilisation constante et appropriée de contraceptifs hormonaux établis inhibant l'ovulation.

? Pose d'un dispositif intra-utérin (DIU) ou d'un système intra-utérin à libération hormonale (SIU) établi.

? Ligature bilatérale des trompes.

? Vasectomie (une vasectomie est un moyen de contraception hautement efficace à condition que l'absence de sperme ait été confirmée. Dans le cas contraire, un autre moyen de contraception hautement efficace doit être utilisé).

? Stérilisation liée à une orchidectomie bilatérale ou cystoprostectomie radicale/ablation des vésicules séminales

? L'abstinence sexuelle est considérée comme une méthode hautement efficace uniquement si elle est définie comme une absence totale de rapports hétérosexuels pendant toute la période à risque associée au médicament à l'étude. La fiabilité de l'abstinence sexuelle doit être évaluée par rapport à la durée de l'étude et au mode de vie préférentiel et habituel du participant.

Veillez noter que l'abstinence sexuelle n'est pas considérée comme un moyen de contraception suffisant en Suisse

13. Pour les hommes participant à l'étude, consentement de ne pas effectuer de dons de sperme, en commençant à la sélection et pendant toute la période d'étude et au moins 6 mois après l'administration finale du médicament à l'étude.

14. Un patient homme ayant une ou des partenaire(s) enceinte(s) ou allaitante(s) doit accepter de pratiquer l'abstinence ou d'utiliser un préservatif pendant toute la durée de la grossesse ou de l'allaitement pendant toute la période de l'étude et au moins 6 mois après l'administration finale du médicament à l'étude.

15. Consentement à ne pas participer à une autre étude interventionnelle pendant le traitement de la présente étude.

**Critères de non-inclusion :** 1. Neuropathie sensitive ou motrice préexistante de grade  $\geq 2$ .

2. Métastases actives dans le système nerveux central (SNC). Les patients ayant des métastases traitées du SNC seront autorisés à participer à l'étude si tous les critères suivants sont réunis :

- Métastases cliniquement stables pendant au moins 6 semaines avant la sélection.

- Si les métastases du SNC nécessitent une corticothérapie, dose stable  $\leq 20$  mg/jour de prednisone ou d'un équivalent pendant au moins 2 semaines.

- Imagerie initiale ne montrant pas de signe d'apparition ou d'aggravation de métastases cérébrales.

- Absence d'atteinte leptoméningée.

3. Toxicité cliniquement significative en cours (de grade 2 ou plus à l'exception de l'alopecie) associée au traitement antérieur (y compris traitement systémique, radiothérapie ou chirurgie). Les patients présentant une hypothyroïdie ou un panhypopituitarisme  $\leq$  grade 2 lié(e) à une immunothérapie pourront être recrutés lorsque leur état est maintenu/contrôlé de façon satisfaisante sous dose stable d'hormonothérapie de substitution (si indiqué). Les patients ayant une hypothyroïdie ou un panhypopituitarisme  $\geq$  grade 3 lié(e) à une immunothérapie en cours sont exclus. Les patients ayant une colite, une uvéite, une myocardite ou une pneumopathie inflammatoire liée à une immunothérapie en cours ou les patients présentant d'autres EI liés à une immunothérapie nécessitant de fortes doses de corticoïdes ( $> 20$  mg/jour de prednisone ou équivalent) sont exclus.

4. Antécédents de traitement par EV ou autre ADC à base de MMAE

5. Antécédents de chimiothérapie pour le traitement du cancer urothélial, utilisant tous les traitements à l'étude disponibles dans le groupe témoin (c'est-à-dire, antécédents de traitement par paclitaxel et docétaxel dans les régions où la vinflunine n'est pas un traitement autorisé, ou antécédents de traitement par paclitaxel, docétaxel et vinflunine dans les régions où la vinflunine est un traitement approuvé).

Remarque : lorsque le plafonnement de la vinflunine est atteint, les patients ayant reçu le docétaxel et le paclitaxel seront exclus.

6. Administration antérieure de plus d'1 chimiothérapie pour un cancer urothélial localement avancé ou métastatique, y compris une chimiothérapie à titre adjuvant ou néoadjuvant si une récurrence s'est produite dans les 12 mois suivant la fin du traitement. Le remplacement du cisplatine par le carboplatine ne constitue pas un nouveau traitement à condition qu'aucun nouvel agent chimiothérapeutique ne soit ajouté au traitement.

7. Antécédents d'autre cancer dans les 3 ans précédant la première dose de médicament à l'étude ou tout signe de maladie résiduelle liée à un cancer diagnostiqué précédemment. Les patients présentant un cancer de la peau non-mélanomateux, un cancer de la prostate localisé ayant bénéficié d'un traitement à visée curative sans signe de progression, un cancer localisé de la prostate à risque faible ou très faible (d'après les recommandations standard) sous surveillance active/veille attentive sans intention de traiter, ou un carcinome in situ de tout type (si une résection complète a été effectuée) sont autorisés à participer.

8. Traitement antimicrobien systémique en cours pour une infection virale, bactérienne ou fongique au moment de la première dose d'EV. Une prophylaxie antimicrobienne de routine est autorisée.

9. Hépatite B active connue (par exemple, AgHBs réactive) ou une hépatite C connue (par exemple, détection [qualitative] d'ARN du VHC).

10. Antécédents connus d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (VIH & ou 2).

11. Antécédents documentés d'événement vasculaire cérébral (accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire), d'angor instable, d'infarctus du myocarde ou symptômes cardiaques (y compris insuffisance cardiaque congestive) de classe III-IV de la New York Heart Association dans les 6 mois précédant la première dose de médicament à l'étude.

12. Radiothérapie ou intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant la première dose de médicament à l'étude.
13. Antécédents de chimiothérapie, traitement par agents biologiques, agents à l'étude et/ou traitement antitumoral par immunothérapie non terminé 2 semaines avant la première dose de médicament à l'étude.
14. Hypersensibilité connue à l'EV ou à tout excipient contenu dans la formulation de l'EV (y compris histidine, tréhalose dihydrate et polysorbate 20) OU hypersensibilité connue à des produits biopharmaceutiques produits sur lignées cellulaires d'ovaire de hamster chinois (CHO, Chinese hamster ovary).
15. Hypersensibilité sévère connue vis-à-vis des produits suivants :
- docétaxel ou tout autre excipient mentionné sur l'étiquetage du produit, y compris polysorbate 80 ;
  - paclitaxel ou tout autre excipient mentionné sur l'étiquetage du produit, y compris macrogolglycérol ricinoléate 35 (Ph.Eur.) et
  - vinflunine ou tout autre excipient mentionné sur l'étiquetage du produit, y compris autres vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine)..
16. [Critère supprimé]
17. Kératite ou ulcérations cornéennes actives connues. Les patients présentant une kératite ponctuée superficielle sont autorisés à participer si l'investigateur juge que le trouble a été traité de manière appropriée.
18. Autre pathologie médicale sous-jacente que l'investigateur juge susceptible d'interférer sur la capacité du patient à recevoir ou tolérer le traitement ou le suivi prévus.
19. Antécédents de diabète non contrôlé dans les 3 mois précédant la première dose de médicament à l'étude. Le diabète non contrôlé est défini comme un taux d'hémoglobine A1C (HbA1c)  $\geq$  8 % ou un taux d'HbA1c compris entre 7 et < 8% avec des symptômes de diabète associés (polyurie ou polydipsie) qui ne peuvent pas être expliqués autrement.

## Informations promoteur

**Nom du promoteur :** ASTELLAS

**Type de promoteur :** Industriel

**Adresse :** - 00000 HORS FRANCE

**Coordonnateur :** - Mail : - Tél :

## Informations centre investigateur n°1

**Nom du centre :** Centre François BACLESSE

**Adresse :** 3 avenue du Général Harris 14000 CAEN

**Investigateur :** Florence JOLY

**TEC / ARC / IDE :** Jérémy BOUTROIS - Mail : j.boutrois@baclesse.unicancer.fr - Tél :

**Ouverture de l'essai :** CLOS

## Liens utiles

**ClinicalTrials :** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474107?titles=301&lead=astellas&cntry=FR&rank=1>