

GATA - (dernière mise à jour : 03/09/2019)

ARCHIMAIDindex.php?action=show&id=607

Informations générales

Titre de l'étude : Etude de phase II évaluant la combinaison atezolizumab, avec venetoclax et obinutuzumab chez des patients atteints d'un lymphome en rechute ou réfractaire.

Traitement :

Type d'étude : Hors ciblage moléculaire

Phase : II **Stade** : NA **Ligne(s)** : X

Schéma : Il s'agit d'une étude de phase 2, multicentrique.

Les patients sont répartis en 3 cohortes :

- Cohorte 1 : les patients ont un lymphome folliculaire.
- Cohorte 2 : les patients ont un lymphome B diffus à grandes cellules.
- Cohorte 3 : les patients ont d'autres lymphomes indolents.

Les patients reçoivent de l'obinutuzumab en perfusion IV à J1, J8 et J15 lors de la 1ère cure puis à J1 de la 2ème à la 8ème cure toutes les 3 semaines, de l'atezolizumab en perfusion IV à J2 de chaque cure pendant 18 mois et du vénétoclax PO à partir de J8 de la 1ère cure pour une période totale de 18 mois.

Une phase préliminaire de sécurité (safety run) est réalisée : des patients issus des cohortes 1 et 2 ayant effectué 2 cures de traitement ou ayant arrêté le traitement prématurément sont inclus dans cette phase.

Des examens cliniques, scanner abdominal et thoracique, TEP, examen de moelle osseuse sont effectués à l'inclusion, après 4, 8 et 16 cures de traitement et en fin de traitement ou à l'arrêt prématuré du traitement.

Les patients sont suivis tous les 3 mois pendant les deux premières années puis tous les 6 mois.

Objectif principal:

Evaluer l'activité anti-lymphome de l'atezolizumab combiné au vénétoclax et à l'obinutuzumab dans 3 cohortes (lymphome folliculaire, lymphome B diffus à grandes cellules ou autres lymphomes indolents, tous en rechute ou réfractaires).

Objectifs secondaires:

- Evaluer la sécurité et la tolérance de l'atezolizumab combiné au vénétoclax et à l'obinutuzumab.
- Evaluer la survie sans progression, la survie globale et la durée de réponse.
- Evaluer le taux de réponse métabolique global (OMRR) après 4 cures et en fin de traitement (Lugano 2014) dans les cohortes 1 et 2 et le taux de réponse globale (ORR) après 4 cures en fin de traitement (Lugano 2014) dans la cohorte 3.
- Evaluer la meilleure réponse sur la période de traitement (Lugano 2014).
- Evaluer le suivi au long terme (second cancer, maladie auto-immune).
- Evaluer l'OMRR après 4 et 8 cures (critères LYRIC).

Spécialités / Localisations

Spécialité n°1 : Tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés

CIM10 - Localisation n°1 : **C85** - Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés

Critères

Critères d'inclusion : - Age \geq 18 ans.

- Lymphome non hodgkinien en rechute/réfractaire après au moins une ligne de traitement contenant du rituximab sans option curative.
- Au moins une lésion tumorale ou ganglionnaire mesurable de façon bidimensionnelle définie par scanner avec diamètre $>$ 1,5 cm, ou TEP sans produit de contraste IV au diagnostic avec au moins une lésion hypermétabolique.
- Indice de performance \leq 2 (OMS).
- Espérance de vie \geq 3 mois.
- Fonction hématologique : hémoglobine $>$ 9 g/dL, polynucléaires neutrophiles $>$ $1 \times 10^9/L$, plaquettes $>$ $75 \times 10^9/L$, INR
- Fonction hépatique : transaminases
- Fonction rénale : clairance de la créatinine $>$ 50 mL/min (formule de Cockcroft-Gault ou MDRD).
- Fonction cardiaque : fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEGV) $>$ 45% (échocardiographie ou scanner avec acquisition MUGA).
- Méthode de contraception efficace (deux méthodes pour les hommes) pour les patients en âge de procréer pendant au moins 28 jours avant l'initiation du traitement, pendant toute la durée de l'étude et pendant au moins un an et demi après l'arrêt de tous les traitements à l'étude.
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale.
- Consentement éclairé signé.
- Cohorte 1 : lymphome folliculaire CD20 positif documenté histologiquement (grade 1, 2, ou 3a - OMS).
- Cohorte 2 : lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) CD20 positif (incluant les transformations de lymphome de bas grade en DLBCL), ou lymphome folliculaire CD20 positif de grade 3b, ou DLBCL primaire cutané leg type, ou lymphome B à grandes cellules primaire médiastinal (thymique), ou lymphome B de haut grade avec réarrangements MYC et BCL2 et/ou BCL6, ou lymphome B inclassable avec aspects intermédiaires entre DLBCL et Hodgkin (OMS), documenté histologiquement.
- Cohorte 3 : lymphome indolent (lymphome de la zone marginale ou lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses mesurable).

Critères de non-inclusion : - Antécédents de tumeurs malignes autres que le lymphome sauf si le sujet a été exempté de la maladie depuis \geq 3 ans, à l'exception de tumeurs de la peau autre que le mélanome (carcinome basocellulaire ou carcinome épidermoïde de la peau) ou tout autre carcinome de grade 0 (in situ) enlevé chirurgicalement.

- Statut CD20 négatif connu à la dernière biopsie réalisée (obligatoire à la rechute/progression).
- Envahissement du système nerveux central ou méningé par le lymphome.
- Antécédent de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Présence active ou antécédents de maladie auto-immune ou d'immunodéficience.
- Toute maladie grave active ou condition médicale de comorbidité (telle qu'une pathologie cardiaque de classe III ou IV, NYHA), une arythmie sévère, un infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois, des arythmies instables ou un angor instable) ou une pathologie pulmonaire (y compris la maladie pulmonaire obstructive non contrôlée et des antécédents de bronchospasme ou autres).
- Antécédent cliniquement significatif de maladie hépatique, incluant hépatite virale ou autre hépatite, abus d'alcool fréquent, ou cirrhose.
- Infection active connue bactérienne, virale, fongique, mycobactérienne, parasitaire ou autre (à l'exclusion des infections fongiques des lits d'ongle) avant l'inclusion, ou tout épisode majeur d'infection nécessitant un traitement par des antibiotiques par voie intraveineuse ou une hospitalisation (relative à la réalisation du traitement antibiotique) dans les 4 semaines précédant la première administration du médicament à l'étude.
- Antécédent de transplantation d'organe ou allogreffe.
- Contre-indication à tout médicament inclus dans les traitements de l'étude.
- Traitement antérieur avec de l'obinutuzumab, de l'atézolizumab ou du vénétoclax ou avec des agonistes du CD137, des thérapies de blocage du point de contrôle immunitaire, y compris les anticorps thérapeutiques anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PDL1.
- Utilisation de tout traitement anticancéreux standard ou expérimental dans les 28 jours précédant la 1ère administration du traitement à l'étude.
- Utilisation de la warfarine avant la 1ère administration du traitement à l'étude et pendant toute la période de traitement.
- Corticoïdes dans les 4 semaines avant la 1ère administration du traitement à l'étude, sauf si administrés à une dose équivalente cumulée \leq 3,5 mg/kg (dans ces 4 semaines).
- Utilisation d'inhibiteurs modérés et puissants des CYP3A (incluant le jus de pamplemousse) ou d'inducteurs modérés et puissants des CYP3A avant la 1ère administration du traitement à l'étude.
- Traitement avec des agents immunostimulateurs systémiques (y compris, mais sans s'y limiter, l'interféron et l'interleukine 2) dans les 4 semaines ou 5 demi-vies du médicament (le délai le plus long) avant le début du traitement à l'étude.

- Vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant le début du traitement à l'étude ou anticipation de la nécessité d'un tel vaccin pendant le traitement par l'atézolizumab ou dans les 5 mois suivant la dernière dose d'atézolizumab.
- Déficience intellectuelle, affection médicale grave, anomalie de laboratoire ou maladie psychiatrique empêchant la participation du patient à l'étude.
- Sérologie VIH positive.
- Sérologie VHB positive.
- Sérologie VHC positive.
- Patient privé de liberté ou sous mesure de protection juridique.
- Femme enceinte ou en cours d'allaitement.
- Cohorte 3 : lymphome lymphocytaire, macroglobulinémie de Waldenström, lymphome à cellules du manteau (MCL) et lymphomes folliculaires.

Informations promoteur

Nom du promoteur : lysarc

Type de promoteur : Institutionnel

Adresse : Centre hospitalier Lyon sud, secteur sainte Eugénie, pavillon 6E - 69001 LYON 01

Coordonnateur : Professeur Guillaume CARTRON - *Mail* : - *Tél* :

Informations centre investigateur n°1

Nom du centre : Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Adresse : 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE

Investigateur : Professeur Franck MORSCHHAUSER

TEC / ARC / IDE : Secrétariat de recherche - *Mail* : fanny.miquel@chru-lille.fr - *Tél* : 03.20.44.57.13

Ouverture de l'essai : OUVERT

Liens utiles

INCa (français) : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-GATA-etude-de-phase-2-visant-a-evaluer-l-efficacite-et-la-securite-de-la-combinaison-d-atezolizumab-avec-du-venetoclax-et-de-l-obinutuzumab-chez-des-patients-ayant-un-lymphome-non-hodgkinien-en-rechute-ou-refractaire>

ClinicalTrials (anglais) : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03276468>