

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1501 MAPS2

<b>Code</b>	IFCT-1501 MAPS
<b>N° Eudract</b>	2015-004475-75
<b>Investigateur Coordinateur</b>	Pr Arnaud SCHERPEREEL Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique Hôpital Calmette - CHRU Lille Bd du Pr Leclercq 59037 LILLE Tél : + 33 (0)3 20 44 49 98, Email : arnaud.scherpereel@chru-lille.fr
<b>Investigateur Coordinateur Associé</b>	Pr Gérard ZALCMAN (Hôpital Bichat, Paris)
<b>Promoteur</b>	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
<b>Coordination</b>	M. Franck Morin (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
<b>Titre</b>	<b>Etude de phase II randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie ou du nivolumab en association avec l'ipilimumab en 2ème ou 3ème ligne de traitement d'un mésothéliome pleural malin non résécable</b>
<b>Objectifs</b>	<p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer l'efficacité de l'association ipilimumab-nivolumab et du nivolumab seul en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne de traitement d'un mésothéliome pleural malin non résécable</li> </ul> <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicité (critères CTCAE 4.0)</li> <li>• Survie sans progression</li> <li>• Survie globale</li> <li>• Qualité de vie (LCSS-meso)</li> <li>• Evaluation de la valeur prédictive du score PD-L1</li> <li>• Evaluation de la valeur pronostique des biomarqueurs</li> </ul>
<b>Considérations statistiques</b>	114 patients (57 dans chaque bras) devront être inclus pour montrer un taux de contrôle de la maladie à 12 semaines de 40% (test unilatéral, puissance=90%, alpha=5%).
<b>Durée de l'étude</b>	Période d'inclusion : 18 mois, période de suivi : 2 ans

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1501 MAPS2

<p><b>Critères d'inclusion</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mésothéliome malin de la plèvre (MPM) non résécable prouvé histologiquement.</li> <li>2. Echantillons tumoraux disponibles pour l'évaluation de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie</li> <li>3. Age supérieur ou égal à 18 ans</li> <li>4. PS 0 ou 1</li> <li>5. Perte de poids &lt; 10% dans les 3 derniers mois</li> <li>6. Espérance de vie &gt; 12 semaines</li> <li>7. Progression documentée du MPM évaluée par scanner</li> <li>8. Maladie mesurable définie comme au moins une lésion pouvant être évaluée à la baseline par scanner et appropriée pour les réévaluations en utilisant les critères RECIST modifiés pour le mésothéliome pleural</li> <li>9. Traitement antérieur par une ou deux lignes de chimiothérapie (une ligne est définie par au moins 2 cycles de cette chimiothérapie reçus par le patient) incluant au moins une ligne avec du pemetrexed en association avec un sel de platine (traitement de référence, triplet avec bevacizumab accepté)</li> <li>10. Consentement éclairé signé</li> <li>11. Les patients doivent avoir une fonction organique adéquate : clairance de la créatinine <math>\geq 50</math> mL/min (Cockroft, MDRD, CKD-EPI ou mesure directe de la clairance sur des urines collectées pendant 24h) ; neutrophiles <math>&gt; 1500/\text{mm}^3</math> ; plaquettes <math>&gt; 100\,000/\text{mm}^3</math> ; Hémoglobine <math>&gt; 9\text{g/dL}</math> ; enzymes hépatiques <math>&lt; 3</math> ULN avec bilirubine totale <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> sauf pour les patients présentant un syndrome de Gilbert documenté (<math>\leq 5 \times \text{ULN}</math>) ou les patients présentant des métastases hépatiques (<math>\leq 3,0</math> mg/dL)</li> <li>12. Récupération de toutes les toxicités associées aux traitements antérieurs, retour à un niveau de base acceptable ou à un grade 0 ou 1 du NCI CTCAE v4.0 excepté pour les toxicités ne présentant pas de risque comme l'alopécie ou le vitiligo.</li> <li>13. Les femmes en âge de procréer sexuellement actives avec un partenaire non stérile doivent utiliser une méthode de contraception efficace dans les 28 jours précédant la première dose de traitement et être d'accord pour continuer à l'utiliser pendant 6 mois après la dernière dose de traitement. L'arrêt de la contraception après les 6 mois devra être discuté avec un investigateur. L'abstinence périodique, la méthode Ogino et la méthode du retrait ne sont pas des méthodes de contraception adéquate. Elles ne pourront pas être donneuse d'ovocyte dans les 6 mois suivant la dernière dose de traitement. Les hommes recevant du nivolumab et qui sont sexuellement actifs avec une femme en âge de procréer, devront utiliser une contraception pendant une période de 31 semaines après la dernière injection de nivolumab</li> </ol>
<p><b>Critères de non-inclusion</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mésothéliome péritonéal primitif, péricardique, ou de la vaginale testiculaire.</li> <li>2. Antécédent de cancer à l'exception des cancers de la peau non mélanome traité de façon adéquate et des cancers in situ traité de façon curative. Les patients présentant un antécédent d'adénocarcinome de la prostate de moins de 5 ans pourront être inclus en cas de cancer de la prostate localisé et de bon pronostic selon la classification d'Amico (<math>\leq \text{T2a}</math> et Score de Gleason : <math>\leq 6</math> et valeur du PSA (ng/ml) : <math>\leq 10</math>), et traité de façon curative (chirurgie ou radiothérapie) sans chimiothérapie. Les patients présentant un antécédent de cancer, y compris adénocarcinome, traité de façon curative et sans signe de récurrence depuis plus de 5 ans peuvent également être inclus.</li> <li>3. Métastases cérébrales sauf si elles ont été traitées par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique sans évolution dans les 3 mois précédant l'inclusion ou si elles sont asymptomatiques.</li> <li>4. Antécédent d'immunodéficiência primaire, antécédent de transplantation d'organe nécessitant un traitement immunosuppresseur, utilisation d'un traitement immunosuppresseur dans les 28 jours précédant la randomisation ou antécédent de toxicité sévère (grade 3 ou 4) à médiation immunitaire liée à un autre traitement d'immunothérapie.</li> </ol>

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1501 MAPS2

<p style="text-align: center;"><b>Critères de non-inclusion</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Traitement systémique par corticostéroïdes (&gt; 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) ou autre traitement immunosuppresseur dans les 14 jours précédant la randomisation. Les corticoïdes intranasaux, inhalés ou topiques et les corticoïdes substitutifs de l'insuffisance surrénalienne à une dose ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.</li> <li>6. Vaccin vivant atténué administré dans les 30 jours précédant la randomisation.</li> <li>7. Antécédent connu de pneumopathie interstitielle</li> <li>8. Maladie auto-immune active connue ou suspectée incluant le lupus érythémateux ou la granulomatose de Wegener. Les patients présentant un diabète de type I ou une hypothyroïdie nécessitant uniquement un traitement hormonal substitutif ou une maladie cutanée (comme le vitiligo, le psoriasis ou l'alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique peuvent être inclus.</li> <li>9. Maladie active ou antécédent de pathologie inflammatoire du côlon (diverticulite, colite, maladie de Crohn), syndrome du côlon irritable, maladie cœliaque ou autre pathologie chronique gastrointestinale sérieuse associées à des diarrhées. La diverticulose est autorisée.</li> <li>10. Infection active ou non contrôlée ou maladie sévère qui ne permet au patient d'être pris en charge selon le protocole ce qui inclus mais n'est pas limité à :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent ou tuberculose active</li> <li>• Hépatite B ou C aiguë connue par évaluation sérologique. Les patients présentant des séquelles sérologiques d'hépatite (détection d'anticorps sérique) sans hépatite peuvent être inclus</li> <li>• Infection VIH</li> </ul> </li> <li>11. Traitement antérieur par un anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 ou par un autre anticorps ou traitement ciblant la co-stimulation des lymphocytes T ou les voies du checkpoint.</li> <li>12. Dernière dose de chimiothérapie ou de radiothérapie (à l'exception de la radiothérapie palliative) reçue moins de 3 semaines avant la randomisation.</li> </ol>
<p style="text-align: center;"><b>Schéma thérapeutique</b></p>	<p>Le diagramme illustre le schéma thérapeutique de l'essai. À gauche, un encadré bleu liste les critères d'inclusion : Mésothéliome malin non résecable, Progression documentée après une ou deux lignes de chimiothérapie dont une incluant pemetrexed + platine, Maladie mesurable, Diagnostic histologique, PS 0-1, Perte de poids &lt;10%, Age &gt; 18 ans, Echantillons tumoraux disponibles. À droite, deux encadrés jaunes et orange sont reliés à la liste de critères par des flèches. Le premier encadré jaune (Nivolumab) est relié par une flèche passant par un cercle rouge 'R'. Le second encadré orange (Nivolumab + Ipilimumab) est relié par une flèche passant par un cercle blanc 'R'.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p><b>Mésothéliome malin non résecable</b>  <b>Progression documentée après une ou deux lignes de chimiothérapie dont une incluant pemetrexed + platine</b>  <b>Maladie mesurable</b>  <b>Diagnostic histologique</b>  <b>PS 0-1</b>  <b>Perte de poids &lt;10%</b>  <b>Age &gt; 18 ans</b>  <b>Echantillons tumoraux disponibles</b></p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%; background-color: yellow;"> <p style="text-align: center;"><b>Nivolumab (Anti-PD-1)</b>  <b>3 mg/kg</b>  <b>Toutes les 2 semaines</b></p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%; background-color: orange;"> <p style="text-align: center;"><b>Nivolumab (Anti-PD-1)</b>  <b>3 mg/kg</b>  <b>Toutes les 2 semaines</b>  <b>+ Ipilimumab (Anti-CTLA4)</b>  <b>1mg/kg</b>  <b>Toutes les 6 semaines</b></p> </div> </div>
<p><b>Examens à réaliser</b></p>	<p><u>Période de sélection</u> : antécédents médicaux (dont exposition à l'amiante et tabagisme), examen clinique incluant poids, taille, pouls, TA, indice de performance OMS, bilan hématologique (NFS, plaquettes), bilan biochimique (ASAT, ALAT, PAL, bilirubine, albumine, créatinine, urée, lipase (et amylase si lipase anormale), glucose à jeun,</p>

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1501 MAPS2

	<p>potassium, chlorure, sodium, magnésium, calcium, LDH, CRP, TSH, T3, T4, INR, TCA), électrocardiogramme, test sérique de grossesse, BU, prélèvement sanguin Bio-IFCT-1501, questionnaire de qualité de vie LCSS, imagerie tumorale : scanner thoracique et abdominal, scanner cérébrale, pet-scan (recommandé)</p> <p><u>Avant chaque injection</u> : examen clinique incluant poids, pouls, TA, indice de performance OMS, bilan hématologique (NFS, plaquettes), bilan biochimique (ASAT, ALAT, PAL, bilirubine, albumine, créatinine, urée, lipase (et amylase si lipase anormale), glucose à jeun, potassium, chlorure, sodium, magnésium, calcium), recueil des évènements indésirables,</p> <p><u>Evaluation toutes les 12 semaines</u> : scanner thoracique et haut de l'abdomen, répétition des examens permettant d'évaluer la ou les lésions mesurables initiales, tout examen nécessaire pour confirmer l'apparition d'une nouvelle lésion en cas de suspicion clinique de progression de la maladie, questionnaire de qualité de vie LCSS (semaine 12, 24, 36 et 48), TSH (T3, T4 si anormal), prélèvement Bio-IFCT-1501 (semaine 12)</p> <p><u>Evaluation de fin de traitement (dans les 30 jours suivant la fin du traitement)</u> : examen clinique incluant poids, pouls, TA, indice de performance OMS, bilan hématologique (NFS, plaquettes), bilan biochimique (ASAT, ALAT, PAL, bilirubine, albumine, créatinine, urée, lipase (et amylase si lipase anormale), glucose à jeun, potassium, chlorure, sodium, magnésium, calcium, recueil des évènements indésirables liés au traitement jusqu'à résolution</p>
BIO-IFCT-1501	<p><u>Prélèvements tissulaires</u> : Les prélèvements tissulaires ayant conduit au diagnostic anatomo-pathologique seront analysés.</p> <p><u>Prélèvements sanguins</u> : 2 tubes EDTA de 7 mL et 2 tubes secs de 7 mL au moment du bilan de sélection et à la 1<sup>ère</sup> évaluation (12 semaines).</p>