

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1601 IONESCO

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <b>Code</b>                        | IFCT-1601 IONESCO   |
| <b>N° Eudract</b>                  | 2016-001849-15  |
| <b>Investigateur Coordinateur</b>  | Pr Marie Wislez<br>Service de Pneumologie<br>Hôpital Tenon<br>4 rue de la Chine 75970 PARIS CEDEX 20<br>Email : marie.wislez@aphp.fr  |
| <b>Promoteur</b>                   | Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)<br>10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS  |
| <b>Coordination</b>                | M. Franck Morin (IFCT)<br>10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS   |
| <b>Titre</b>                       | <b>Etude de phase II évaluant une immunothérapie néoadjuvante, le durvalumab, chez les patients présentant un Cancer Non à Petites cellules de stade limité</b>   |
| <b>Objectifs</b>                   | <p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer l'impact d'un traitement néoadjuvant par durvalumab administré par voie intraveineuse pendant un mois sur la résection complète</li> </ul> <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicité, événements indésirables et tolérance du durvalumab</li> <li>• Délai entre le début de traitement et la chimiothérapie</li> <li>• Taux de réponse</li> <li>• Taux de réponse métabolique sur la TEP-FDG pré-traitement et pré-opératoire après 3 injections de durvalumab, sur la tumeur et les éventuelles ganglions</li> <li>• Événements indésirables post-opératoires</li> <li>• Réponse pathologique (évaluée par examen microscopique histologique avec au moins une coupe par cm de tumeur dans le plus long diamètre c'est-à-dire 5 à 30 coupes évaluées).</li> <li>• Réponse pathologique majeure sur le tissu chirurgical (tumeur et ganglion), revue centralisée par un panel de pathologistes de l'IFCT, sur la tumeur et les ganglions, définie par une évaluation semi-quantitative de moins de 10% de cellules tumorales restantes dans les échantillons chirurgicaux de tumeur et de ganglions.</li> <li>• Survie sans récurrence</li> <li>• Survie globale</li> </ul> <p><u>Objectifs exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation de la valeur pronostique et prédictive de l'expression de PD-1/PD-L1 (en utilisant au moins l'anticorps SP263) sur les échantillons préopératoires et chirurgicaux sur la tumeur et les cellules immunitaires infiltrantes.</li> <li>• Evaluation des modifications des cytokines dans le plasma/sérum et d'autres biomarqueurs avant et après traitement ainsi qu'à la rechute.</li> <li>• Caractérisation des populations immunitaires intratumorales et circulantes et analyse du microbiome intestinal</li> </ul> |
| <b>Considérations statistiques</b> | 81 patients devront être inclus. Un taux de faisabilité théorique inférieur ou égal à 85% est considéré comme inacceptable après une immunothérapie. Un test de proportion binomial (comparé à une proportion théorique) avec une règle d'arrêt selon O'Brien et Fleming en deux étapes (arrêt de futilité) sera utilisé P0 = 85%, P1 = 95% avec une puissance de 90% et un risque $\alpha$ de 5%.  |
| <b>Durée de l'étude</b>            | Période d'inclusion : 32 mois, période de suivi : 1 an  |

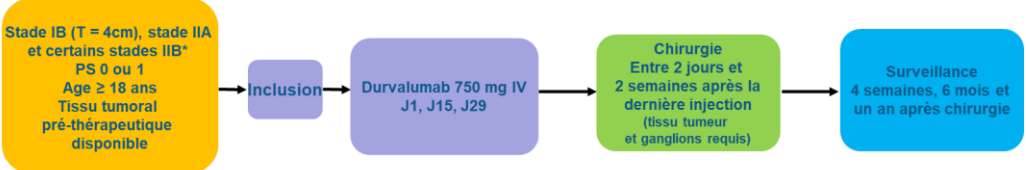
## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1601 IONESCO

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Critères<br/>d'inclusion</b></p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnostic confirmé histologiquement de carcinome pulmonaire primitif non à petites cellules.</li> <li>2. Bloc tissulaire disponible pour soumission après inclusion (une coupe HES et un bloc inclus en paraffine).</li> <li>3. Patient classé cliniquement de stade IB (uniquement les T = 4 cm dans le plus long diamètre, N0), stade IIA (T2b,N0) et certains stades IIB : (T1-2,N1) et (T3 : &gt; 5 cm et ≤ 7 cm dans le plus long diamètre entouré de parenchyme ou associée à un ou plusieurs nodules tumoraux dans le même lobe à l'exception des tumeurs envahissant le médiastin ou la paroi thoracique, et des tumeurs Pancoast Tobias, N0) sur la base des critères TNM 2015. Dans le cas d'un envahissement de la souche (distance &lt; 2 cm par rapport à la carène), une biopsie de la carène saine sera exigée. Un PET-scan pré-chirurgical du thorax et une IRM ou un scanner cérébral ainsi qu'un scanner thoraco-abdomino-pelvien devront être faits avant chirurgie et avant l'inclusion. <b>Si le scanner préopératoire et/ou le PET-scan montre une suspicion d'envahissement ganglionnaire médiastinale, une exploration médiastinale invasive par médiastinoscopie ou cytoponction guidée par ultrason devra être faite.</b> Les stations ganglionnaires 5 ou 6 peuvent être explorées par médiastinotomie antérieure ou thoracoscopie vidéo-assistée.</li> <li>4. Chimiothérapie préopératoire à base de platine ou autre chimiothérapie non autorisée à l'exception du traitement à l'essai. Radiothérapie pré-opératoire non autorisée.</li> <li>5. Le patient doit avoir un PS de 0 ou 1.</li> <li>6. Hématologie (fait dans les 14 jours précédant l'inclusion et avec des valeurs dans les limites décrites ci-dessous) :<br/>Si Anémie, les patients doivent être asymptomatiques et ne doivent pas avoir décompensés.<br/>Hémoglobine ≥ 9,0 g/dL<br/>Neutrophiles ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L ou ≥ 1500/μL<br/>Plaquettes ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/L ou ≥ 100 000/μL</li> <li>7. Biochimie (fait dans les 14 jours précédant l'inclusion et avec des valeurs dans les limites décrites ci-dessous) :<br/>Bilirubine totale dans les limites de la normale (à l'exclusion du syndrome de Gilbert)<br/>Phosphatase alcaline ≤ 2,5 x la normale supérieure<br/>ASAT et ALAT ≤ 2,5 x la normale supérieure<br/>Clairance de la créatinine ≥ 40 ml/min<br/>TSH dans les limites de la normale<br/>La clairance de la créatinine devra être mesurée directement par analyse d'urine sur 24h ou calculée par la formule de Cockcroft :<br/>Femmes : <math>GFR = \frac{1.04 \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{\text{Créatinine sérique en } \mu\text{mol/L}}</math><br/>Hommes : <math>GFR = \frac{1.23 \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{\text{Créatinine sérique en } \mu\text{mol/L}}</math></li> <li>8. Les autres examens détaillés au chapitre 6 du protocole doivent avoir été faits dans les délais indiqués.</li> <li>9. Le consentement du patient doit avoir été obtenu de façon appropriée en accord avec la réglementation en vigueur. Chaque patient doit signer un consentement avant l'inclusion dans l'essai afin de documenter leur souhait de participer.</li> <li>10. Les patients doivent être disponibles pour le traitement et le suivi. Les investigateurs doivent s'assurer que les patients seront disponibles afin de documenter en intégralité le traitement, les événements indésirables et le suivi.</li> <li>11. Le traitement doit débuter dans les 7 jours suivant l'inclusion.</li> <li>12. Age ≥ 18 ans</li> <li>13. Les femmes doivent soit ne plus pouvoir procréer (ménopause avec âge ≥ 60 ans et aménorrhée ≥ 1 an sans autre cause médicale possible ou antécédent d'hystérectomie ou antécédent de ligature des trompes ou antécédent</li> </ol> |
|--|---|

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1601 IONESCO

|   |   |
|---|---|
|   | <p>d'ovariectomie) ou doivent avoir un test sérique de grossesse négatif avant l'inclusion</p> <p>14. Les femmes aptes à procréer sexuellement actives avec un partenaire non stérile ou les hommes sexuellement actifs avec une partenaire apte à procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace avant la première dose de traitement et doivent accepter de poursuivre la contraception pendant 4 mois suivant la dernière dose de traitement. L'abstinence périodique, la méthode Ogino et la méthode du retrait ne sont pas des méthodes de contraception adéquate.</p>  |
| <p><b>Critères<br/>de non-inclusion</b></p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antécédent d'autre pathologie néoplasique à l'exception du cancer de la peau non mélanome traité de façon adéquate, cancer du col de l'utérus traité de façon curative ou autres tumeurs solides traité de façon curative sans signe de récurrence depuis plus de 5 ans suivant la fin du traitement et qui selon l'investigateur ne présentent pas de risque de récurrence substantielle.</li> <li>2. Tumeur mixte à petites cellules et non à petites cellules ou tumeur carcinoïde pulmonaire.</li> <li>3. Antécédent de maladie auto-immune incluant mais non limité à myasthénie, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, syndrome du côlon irritable, thrombose vasculaire associé à un syndrome antiphospholipides, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, Syndrome de Guillain-Barré, sclérose en plaques, vascularite ou glomérulonéphrite.<br/>Remarque : les patients présentant une maladie de Basedow et/ou un psoriasis n'ayant pas requis de traitement systémique dans les 2 ans précédant l'inclusion peuvent être inclus.</li> <li>4. Antécédent d'immunodéficience innée, antécédent de transplantation allogénique d'organe, utilisation d'agent immunosuppresseur dans les 28 jours précédant la randomisation ou antécédent de toxicité sévère à médiation immunitaire (grade 3 ou 4) d'un traitement immunitaire précédent.<br/>Remarque : les corticostéroïdes inhalée ou nasaux ou les stéroïdes systémiques n'excédant pas 10 mg/jour de prednisone ou équivalent sont autorisés.</li> <li>5. Vaccin vivant atténué administré dans les 30 jours précédant la randomisation.</li> <li>6. Antécédent d'hypersensibilité au durvalumab ou à un de ses excipients.</li> <li>7. Maladies cardiovasculaires non traitées et/ou non contrôlées et/ou dysfonction cardiaque symptomatique (angor instable, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde dans l'année précédente ou arythmie ventriculaire nécessitant un traitement, antécédent de bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré). Les patients présentant des antécédents cardiaques significatifs, même s'ils sont actuellement contrôlés doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche &gt; 50% dans les 12 semaines précédant l'inclusion.</li> <li>8. Traitement concomitant avec un autre traitement expérimental ou un autre traitement anticancéreux.<sup>16</sup></li> <li>9. Infection active ou non contrôlée, maladie sérieuse ou état de santé ne permettant pas la participation à l'essai du patient comprenant mais non limité à : antécédent connu de tuberculose, hépatite B ou C aigue connue par contrôle sérique, infection connue par le VIH.</li> <li>10. Traitement immunosuppresseur dans les 28 jours précédant la 1<sup>ère</sup> dose de durvalumab à l'exception des corticoïdes nasaux ou inhalés ou des corticostéroïdes systémiques à doses physiologiques n'excédant pas la dose de 10 mg/jour de prednisone ou équivalent.</li> <li>11. Patient ayant déjà été traité par un anti-PD-1 ou anti PD-L1 incluant le durvalumab.</li> <li>12. Maladie active ou antécédent de pathologie inflammatoire du côlon (diverticulite, colite, maladie de Crohn).</li> <li>13. Antécédent de tuberculose active.</li> <li>14. Femmes enceintes ou allaitantes. Homme ou femme en âge de procréer et</li> </ol> |

# SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1601 IONESCO

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
|                                    | <p>n'utilisant pas de méthode de contraception efficace.</p> <p>15. Toutes circonstances qui dans l'opinion de l'investigateur, interféreraient avec l'évaluation du traitement à l'étude, ou l'interprétation de la tolérance ou des résultats de l'essai.</p>  |
| <p><b>Schéma thérapeutique</b></p> |  <p>* (T1-2, N1) et (T3 : &gt; 5 cm et ≤ 7 cm dans le plus long diamètre entouré de parenchyme ou associée à un ou plusieurs nodules tumoraux dans le même lobe à l'exception des tumeurs envahissant le médiastin ou la paroi thoracique, et des tumeurs Pancoast Tobias, N0)</p>   |
| <p><b>Examens à réaliser</b></p>   | <p><u>Période de sélection</u> : antécédents médicaux, données sur le tabagisme (fumeur, ex-fumeur, jamais fumeur), pathologies et traitements concomitants, examen clinique, poids, taille, indice de performance OMS, bilan hématologique (NFS, plaquettes), bilan biochimique (ASAT, ALAT, PAL, bilirubine avec bilirubine directe et indirecte si bilirubine ≥ 2 x LNS, GGT, albumine, créatinine, urée, CRP, TSH, INR, TCA, LDH, acide urique, lipase avec amylase si lipase &gt; 2,5 x LNS, magnésium, potassium, bicarbonate de sodium, calcium, chlorure, protéines totales, sérologie VIH, VHA, VHB, VHC), scanner thoracique et abdominal supérieur, IRM ou scanner cérébral, PET-scan, ECG (si indiqué cliniquement), analyse d'urine, EFR, test de grossesse si applicable, fraction d'éjection ventriculaire gauche pour les patients ayant des antécédents cardiaques significatifs, prélèvements BIO-1601</p> <p><u>Période de traitement (avant chaque injection)</u> : examen clinique, poids, TA, indice de performance OMS, traitements concomitants, recueil des événements indésirables, bilan hématologique (NFS, plaquettes), bilan biochimique (ASAT, ALAT, PAL, bilirubine avec bilirubine directe et indirecte si bilirubine ≥ 2 x LNS, GGT, albumine, créatinine, urée, CRP, magnésium, potassium, bicarbonate de sodium, calcium, chlorure, protéines totales), TSH un mois après la 1<sup>ère</sup> injection uniquement, prélèvement Bio-IFCT-1601 à la 3<sup>ème</sup> injection</p> <p><u>Avant la chirurgie</u> : scanner thoracique et abdominal supérieur, PET-SCAN</p> <p><u>Bilan de fin de traitement (4 semaines après chirurgie)</u> : examen clinique, TA, indice de performance OMS, traitements concomitants, recueil des événements indésirables, bilan hématologique (NFS, plaquettes), bilan biochimique (ASAT, ALAT, PAL, bilirubine avec bilirubine directe et indirecte si bilirubine ≥ 2 x LNS, GGT, albumine, créatinine, urée, CRP, magnésium, potassium, bicarbonate de sodium, calcium, chlorure, protéines totales), TSH, ECG</p> <p><u>Surveillance (6 mois et un an après chirurgie)</u> : examen clinique, TA, indice de performance OMS, traitements concomitants, recueil des événements indésirables, scanner thoracique et abdominal supérieur, autres examens si suspicion de récurrence ou de 2<sup>nd</sup> cancer.</p> |
| <p><b>BIO-IFCT-1601</b></p>        | <p><u>Prélèvements tissulaires</u> : Les prélèvements tissulaires ayant conduit au diagnostic anatomo-pathologique seront analysés, de même que les prélèvements effectués au moment de la chirurgie (prélèvements inclus en paraffine, prélèvements congelés si possible, tumeur fraîche et tissus « sain » apparié). L'objectif est d'étudier l'expression de PD-L1 et de caractériser des populations immunitaires sanguines.</p> <p><u>Prélèvements sanguins</u> : 42 mL au moment du bilan de sélection et à la 3<sup>ème</sup> injection. L'objectif de cette étude translationnelle est d'évaluer les changements des cytokines et d'autres biomarqueurs et de caractériser des populations immunitaires sanguines avant</p>  |

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1601 IONESCO

|  |   |
|--|---|
|  | <p>et après traitement.</p> <p>Prélèvements des selles : échantillons de selles collectés avant le début du traitement. L'objectif est d'analyser le microbiote intestinal dans le contexte de traitement par immunothérapie.</p> |
|--|---|