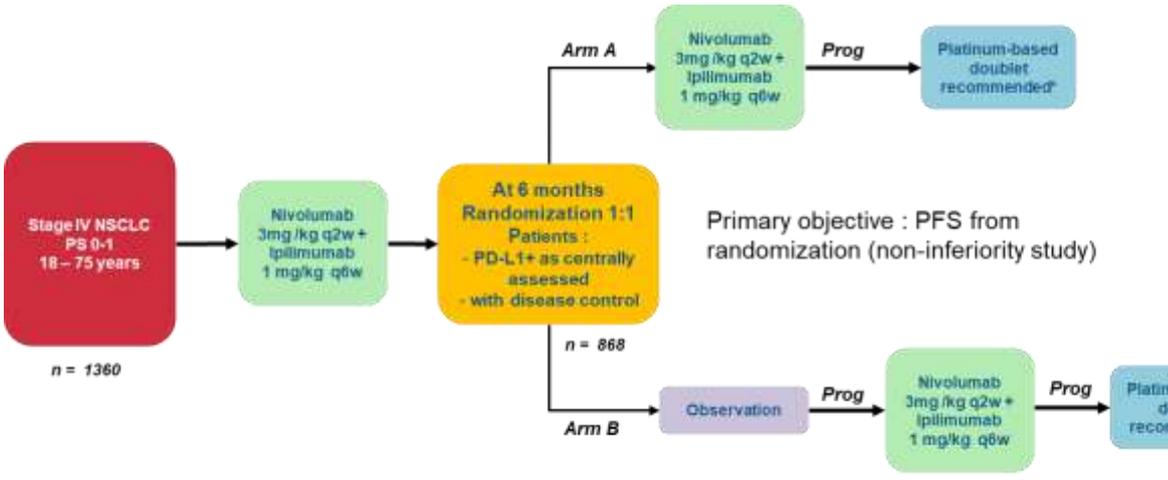


## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1701 DICIPLE

<b>Code</b>	IFCT-1701 DICIPLE <b>D</b> ouble <b>I</b> mmune <b>C</b> heckpoint <b>I</b> nhibitors regardless PD-L1 expression in stageIV non-small cell Lung <b>c</b> anc <b>E</b> r
<b>N° Eudract</b>	2017-002540-33
<b>Investigateur Coordinateur</b>	Pr. Gérard ZALCMAN Département d'Oncologie Thoracique Hôpital Bichat-Claude Bernard- Université Paris-Diderot 46 rue Henri Huchard 75018 PARIS
<b>Investigateur Coordinateur associé</b>	Dr Anne-Claire TOFFART Service de Pneumologie CHU de Grenoble BP217 38043 GRENOBLE CEDEX 9
<b>Promoteur</b>	<b>I</b> ntergroupe <b>F</b> rancophone de <b>C</b> ancérologie <b>T</b> horacique (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 III randomisée, comparant une continuation du doublet d'immunothérapie Nivolumab-Ipilimumab jusqu'à progression à une observation chez des patients naïfs de traitement présentant un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) après un traitement d'induction par Nivolumab-Ipilimumab.</b>
<b>Objectifs</b>	<p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Démontrer que la survie sans progression à partir de la date de randomisation n'est pas statistiquement différente entre le bras A standard et le bras B « stop and go ».</li> </ul> <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualité de vie</li> <li>• Survie sans progression à compter de la date de début de 2<sup>ème</sup> ligne ou de reprise de l'immunothérapie</li> <li>• Survie globale</li> <li>• Valeur pronostique et prédictive du PD-L1 évalué centralement et localement</li> <li>• Etude pharmaco-économique</li> <li>• Tolérance</li> </ul> <p><u>Objectifs exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation des neutrophiles et macrophages infiltrant la tumeur ainsi que des CD8+/CD3+ reflétant l'infiltration des lymphocytes T</li> <li>• Biomarqueurs plasmatiques : KRAS, p53, MET, PTEN, BRAF, PI3KCA, NRAS ; STK11</li> <li>• Biomarqueurs plasmatiques : dosage des cytokines pro-inflammatoires</li> <li>• Analyse de la survie sans progression et de la survie globale dans chaque sous-groupe de patients séparément : PD-L1 négatif, expression de PD-L1 de 1 à 49%, expression de PD-L1 ≥ 50% ainsi que dans la population des patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1%. L'évaluation centralisée de PD-L1 sera utilisée pour cette analyse.</li> </ul>
<b>Considérations statistiques</b>	1700 patients devront être screenés pour randomiser 868 patients. Une survie sans progression inférieure à 16 mois sera considérée comme inacceptable. L'hypothèse alternative est que la survie sans progression dans le bras « stop and go » ne sera pas statistiquement différente de 20 mois.
<b>Durée de l'étude</b>	Période d'inclusion : 36 mois, période de suivi : 2 ans

# SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1701 DICIPLE

<p><b>Schéma</b></p>	 <p>Primary objective : PFS from randomization (non-inferiority study)</p> <p>* following the French National Cancer Institute (INCa) guidelines of March 2015 for stage IV, chemo-naive NSCLC, platinum-based doublet for at least 4 cycles, followed by maintenance single chemotherapy until progression or unacceptable toxicity.</p>
<p><b>Critères d'inclusion</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Consentement éclairé, écrit et signé :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients doivent avoir signé et daté le formulaire de consentement éclairé écrit approuvé par le comité d'éthique en accord avec le cadre juridique et institutionnel.</li> <li>• Les patients doivent être disposés et capables de respecter le calendrier des visites, du traitement et des analyses de laboratoire.</li> </ul> </li> <li>2. CBNPC prouvé histologiquement (épidermoïde ou non-épidermoïde). Preuve cytologique autorisée si un cytobloc a été préparé.</li> <li>3. Stade IV (M1, incluant les M1a pleuraux) selon la 8<sup>ème</sup> classification TNM, UICC 2015.</li> <li>4. PS ≤ 1.</li> <li>5. Perte de poids &lt; 10% dans les 3 derniers mois.</li> <li>6. Pas de traitement anticancéreux systémique antérieur (incluant les inhibiteurs d'EGFR et d'ALK) donné comme première ligne de traitement de la maladie avancée ou métastatique.</li> <li>7. Age ≥ 18 ans et &lt; 75 ans.</li> <li>8. Espérance de vie &gt; 3 mois.</li> <li>9. Maladie mesurable par scanner ou IRM en suivant les critères RECIST 1.1.</li> <li>10. Echantillons tumoraux disponibles pour l'analyse centralisée de PD-L1 en immunohistochimie.</li> <li>11. Expression de PD-L1 d'après évaluation locale par le centre investigateur</li> <li>12. Fonctions biologiques adéquate :             <p>Clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min (Cockcroft ou MDRD ou CK-Epi) ; neutrophiles ≥ 1500/mm<sup>3</sup> ; plaquettes ≥ 100 000/mm<sup>3</sup> ; Hémoglobine ≥ 9 g/dL ; ASAT et ALAT &lt; 3 x LNS (Limite Normale Supérieure) ; bilirubine totale ≤ 1,5 x LNS sauf pour les patients présentant un syndrome de Gilbert prouvé ou les patients présentant des métastases hépatiques qui doivent avoir ASAT et ALAT ≤ 5 x ULN et une bilirubine totale ≤ 3,0 mg/dL.</p> </li> <li>13. Les patientes susceptibles de procréer et sexuellement active doivent utiliser une méthode de contraception adéquate dans les 28 jours précédant la 1<sup>ière</sup> administration et durant les 6 mois suivant la dernière administration de traitement. Les femmes doivent avoir un test de grossesse sérique ou urinaire négatif (sensibilité minimum de 25 UI/L ou équivalent d'HCG) dans les 24 heures précédant le début du traitement.</li> </ol> <p>Pour les hommes sexuellement actifs avec une femme en âge de procréer une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et durant les 7 mois suivant sa dernière administration.</p> <p>Les investigateurs doivent informer les femmes en âge de procréer et les hommes sexuellement actifs avec une femme en âge de procréer de l'importance de la prévention des grossesses et des conséquences d'une grossesse inattendue. Ils doivent également les conseiller sur l'utilisation de méthodes de contraception hautement efficaces. Les méthodes de contraception hautement efficaces ont un taux d'échec inférieur à 1% quand elles sont utilisées régulièrement et correctement. Au minimum, les patients doivent être d'accord pour</p>

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1701 DICIPLE

	<p>utiliser deux méthodes de contraception avec au moins une méthode hautement efficace et une autre méthode moins efficace.</p> <p>14. Inclusion du patient validé par la réunion de concertation pluridisciplinaire.</p>
<p><b>Critères de non-inclusion</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cancer à petites cellules ou tumeur avec une histologie mixte incluant une composante à petites cellules.</li> <li>2. Mutation activatrice de l'EGFR connue (délétion LREA dans l'exon 19, mutation L858R ou L861X dans l'exon 21, mutation G719A/S dans l'exon 18) ou insertion de l'exon 20 d'HER2 (mutation sur ADN circulant ou tissulaire).</li> <li>3. Réarrangement connu des gènes ALK ou ROS1 évalué par immunohistochimie, FISH ou séquençage NGS.</li> <li>4. Antécédent de Cancer ou cancer actif dans les 5 ans (à l'exception du cancer du col in situ ou du cancer basocellulaire de la peau. Les patients présentant un antécédent de cancer de la prostate dans les 5 dernières années peuvent être inclus en cas de cancer de la prostate localisé de bon pronostic selon la classification d'Amico (<math>\leq</math> T2a et score de Gleason <math>\leq</math> 6 et PSA <math>\leq</math> 10 ng/mL) et s'ils ont été traités de façon curative (chirurgie ou radiothérapie, sans chimiothérapie).</li> <li>5. Syndrome Cave Supérieur persistant après pose de stent.</li> <li>6. Radiothérapie thoracique nécessaire au début du traitement à l'exception de la radiothérapie palliative osseuse sur une métastase douloureuse ou compressive en respectant un délai de 2 semaines entre la fin de la radiothérapie et le début de l'immunothérapie d'induction.</li> <li>7. Métastase cérébrale symptomatique non traitée (sans radiothérapie cérébrale in toto ou stéréotaxique préalable ou sans résection chirurgicale). Un délai d'au moins 4 semaines entre la fin de la radiothérapie et le début du traitement d'immunothérapie devra être respecté. Les métastases cérébrales asymptomatiques ne nécessitant pas de corticothérapie à une dose supérieure à 10 mg/jour de prednisone ou équivalent ou d'injection de mannitol, sont autorisées.</li> <li>8. Antécédent d'immunodéficience primaire, de transplantation d'organe nécessitant un traitement immunosuppresseur, tout traitement immunosuppresseur dans les 28 jours précédant la randomisation ou antécédent de toxicité sévère (grade 3-4) à médiation immunitaire liée à un autre traitement d'immunothérapie.</li> <li>9. Traitement systémique par corticothérapie avec une dose supérieure à 10 mg par jour de prednisone ou équivalent dans les 14 jours précédant le traitement d'immunothérapie. Les corticoïdes inhalés, nasaux ou topiques sont autorisés.</li> <li>10. Antécédent de maladie auto-immune active incluant la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, la granulomatose de Wegener. Les patients présentant un diabète de type I ou une hypothyroïdie ou une maladie cutanée auto-immune (vitiligo, psoriasis, alopecie) ne nécessitant pas de traitement immunosuppresseur peuvent être inclus.</li> <li>11. Maladie inflammatoire de l'intestin (diverticulose, maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, maladie coeliaque) ou autre maladie intestinale chronique provoquant des diarrhées non contrôlée.</li> <li>12. Infection active non contrôlée incluant la tuberculose, les hépatites B et C chronique connues selon les tests sérologiques. Les patients présentant des séquelles sérologiques d'hépatites virales guéries peuvent être inclus.</li> <li>13. Infection VIH connue.</li> <li>14. Vaccin vivant atténué reçu dans les 30 derniers jours.</li> <li>15. Traitement précédant avec un anticorps anti-PD-1, un anti-PD-L1 ou anti-CTLA4.</li> <li>16. Traitement précédant par chimiothérapie</li> <li>17. Affection générale grave telle que insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, arythmie cardiaque non contrôlée, maladie cardiaque ischémique non contrôlée (angine instable, antécédent d'infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois), antécédent d'accident vasculaire cérébrale dans les 6 derniers mois</li> <li>18. Maladie interstitielle pulmonaire pré-existante évaluée par le scanner diagnostic.</li> </ol>

# SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1701 DICIPLE

<p style="text-align: center;"><b>Critères de randomisation</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. PS <math>\leq</math> 1.</li> <li>2. Maladie mesurable par scanner ou IRM selon les critères RECIST 1.1 à l'inclusion même s'il n'existe plus de lésion mesurable à 6 mois au moment de la randomisation.</li> <li>3. Expression de PD-L1 d'après l'évaluation centralisée. En cas de discordance avec l'évaluation locale à l'inclusion, les coupes colorées seront revues centralement.</li> <li>4. Fonctions biologiques adéquate : Clairance de la créatinine <math>\geq</math> 50 mL/min (Cockcroft ou MDRD ou CK-Epi) ; neutrophiles <math>\geq</math> 1500/mm<sup>3</sup> ; plaquettes <math>\geq</math> 100 000/mm<sup>3</sup> ; Hémoglobine <math>\geq</math> 9 g/dL ; enzymes hépatiques <math>&lt;</math> 3 x LNS (Limite Normale Supérieure) ; bilirubine totale <math>\leq</math> 1,5 x LNS sauf pour les patients présentant un syndrome de Gilbert prouvé ou les patients présentant des métastases hépatiques (<math>\leq</math> 3,0 mg/dL)</li> <li>5. Maladie contrôlée à 24 semaines évaluée par l'investigateur.</li> <li>6. Le patient doit avoir reçu au moins 3 injections d'ipilimumab.</li> <li>7. Les patientes susceptibles de procréer et sexuellement active doivent utiliser une méthode de contraception adéquate dans les 28 jours précédant la 1<sup>ière</sup> administration et durant les 6 mois suivant la dernière administration de traitement. Les femmes doivent avoir un test de grossesse sérique ou urinaire négatif (sensibilité minimum de 25 UI/L ou équivalent d'HCG) dans les 24 heures précédant le début du traitement.  Les investigateurs doivent informer les femmes en âge de procréer et les hommes sexuellement actifs avec une femme en âge de procréer de l'importance de la prévention des grossesses et des conséquences d'une grossesse inattendue. Ils doivent également les conseiller sur l'utilisation de méthodes de contraception hautement efficace. Les méthodes de contraception hautement efficace ont un taux d'échec inférieur à 1% quand elles sont utilisées régulièrement et correctement. Au minimum, les patients doivent être d'accord pour utiliser deux méthodes de contraception avec au moins une méthode hautement efficace et une autre méthode moins efficace.</li> </ol>
<p style="text-align: center;"><b>Critères de non-randomisation</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Traitement systémique par corticothérapie avec une dose supérieure à 10 mg par jour de prednisone ou équivalent dans les 14 jours précédant le traitement d'immunothérapie. Les corticoïdes inhalés, nasaux ou topiques sont autorisés.</li> <li>2. Infection active non contrôlée incluant la tuberculose, les hépatites B et C chronique connues selon les tests sérologiques. Les patients présentant des séquelles sérologiques d'hépatites virales guéries peuvent être inclus.</li> <li>3. Infection VIH connue.</li> </ol>
<p style="text-align: center;"><b>Examens à réaliser</b></p>	<p><u>Période de sélection</u> : examen clinique (antécédent, tabagisme, taille, poids, pouls, TA, PS, température, recueil des évènements indésirables, traitements concomitants significatifs), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ALAT, ASAT, bilirubine totale, PAL, créatinine, albumine, Ca, Mg, Na, K, Cl, phosphate, LDH, glucose, lipase, TSH et T4 libre si la TSH est anormale, troponine, créatine kinase), test de grossesse, VHB, VHC, scanner thoracique et abdominal, IRM ou scanner cérébral, scanner osseux ou PET scan (en cas de suspicion), ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche, questionnaires : EQ-5D et échelle analogique visuelle.</p> <p><u>Période d'induction (avant chaque cycle)</u> : examen clinique (poids, PS, TA, pouls, recueil des évènements indésirables, traitements concomitants significatifs), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ALAT, ASAT, bilirubine totale, PAL, créatinine, albumine, Ca, Mg, Na, K, Cl, phosphate, LDH, glucose, lipase, troponine, créatine kinase), questionnaire médico-économique (eCRF).</p> <p><u>Période d'induction (toutes les 6 semaines <math>\pm</math> 7 jours)</u> : scanner thoracique et abdominal, autres imageries ayant permis l'évaluation des lésions cibles et en cas de suspicion, TSH et T4 libre si la TSH est anormale, questionnaires : EQ-5D et échelle analogique visuelle.</p> <p><u>A la randomisation</u> : examen clinique (poids, PS, TA, pouls, recueil des évènements indésirables, traitements concomitants significatifs), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ALAT, ASAT, bilirubine totale, PAL, créatinine, albumine, Ca, Mg, Na, K, Cl, phosphate, LDH, glucose, lipase, TSH et T4 libre si la TSH est anormale, troponine, créatine kinase), scanner thoracique et abdominal, IRM ou scanner cérébral, scanner osseux ou PET scan (en cas de suspicion), ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche, questionnaires : EQ-5D et échelle analogique visuelle</p>

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1701 DICIPLE

	<p><u>Période post randomisation (avant chaque cycle pendant le traitement de continuation pour le bras A ou de 2<sup>ème</sup> ligne pour le bras B)</u> : examen clinique (poids, PS, TA, pouls, recueil des évènements indésirables, traitements concomitants significatifs), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ALAT, ASAT, bilirubine totale, PAL, créatinine, albumine, Ca, Mg, Na, K, Cl, phosphate, LDH, glucose, lipase, troponine, créatine kinase), questionnaire médico-économique (eCRF).</p> <p><u>Période post randomisation (pendant l'observation pour le Bras B)</u> : examen clinique toutes les 8 semaines (poids, PS, TA, pouls, recueil des évènements indésirables, traitements concomitants significatifs), hématologie toutes les 2 semaines si anormale pendant l'induction et jusqu'à résolution (NFS, plaquettes), biochimie toutes les 2 semaines si anormale pendant l'induction et jusqu'à résolution (ALAT, ASAT, bilirubine totale, PAL, créatinine, albumine, Ca, Mg, Na, K, Cl, phosphate, LDH, glucose, lipase, troponine, créatine kinase), questionnaire médico-économique (eCRF).</p> <p><u>Période post randomisation (bras A et B : toutes les 8 semaines <math>\pm</math> 7 jours)</u> : TSH et T4 libre si la TSH est anormale, questionnaires : EQ-5D et échelle analogique visuelle.</p> <p><u>Période post randomisation (bras A et B : toutes les 8 semaines <math>\pm</math> 7 jours)</u> : scanner thoracique et abdominal, autres imageries ayant permis l'évaluation des lésions cibles et en cas de suspicion.</p> <p><u>Après la fin de traitement (visite 1 : 35 jours après la dernière administration, visite 2 : 80 jours après la visite 1)</u> : examen clinique (poids, PS, TA, pouls, recueil des évènements indésirables, traitements concomitants significatifs), autres examens si médicalement significatif.</p>
<p><b>BIO-IFCT-1701</b></p>	<p><u>Prélèvements tissulaires</u> : Les prélèvements tissulaires seront récupérés pour l'analyse centralisée de PD-L1.</p> <p><u>Prélèvements sanguins</u> : 2 tubes cell-free DNA + 2 tubes EDTA, au moment du bilan de sélection et à la randomisation. L'objectif de cette étude translationnelle est d'évaluer la valeur pronostique et prédictive des biomarqueurs.</p>