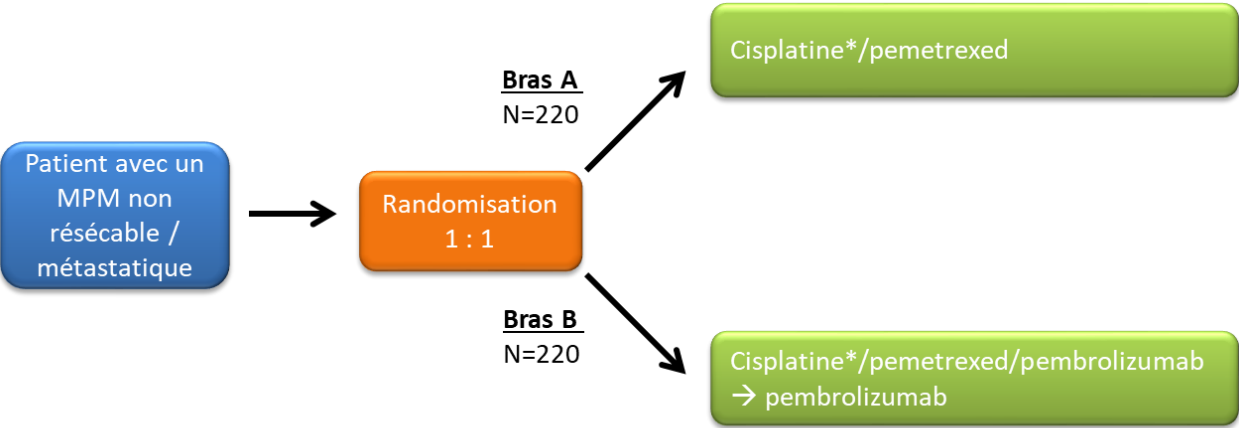


SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1901 IND.227

Code	IFCT-1901 IND.227
N° EudraCT	2016-002286-60
Investigateur Coordinateur	Pr Laurent GREILLIER Service d'Oncologie Multidisciplinaire & Innovations Thérapeutiques Pôle Cardio-Vasculaire et Thoracique Aix-Marseille Université Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille Hôpital Nord - Chemin des Bourrely 13915 Marseille Cedex 20
Investigateur Coordinateur Associé	Pr Arnaud SCHERPEREEL Chef du Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique Hôpital Calmette - CHU de Lille 59037 LILLE Cedex
Promoteur (France)	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS Cette étude est une collaboration entre le CCTG, le NCIN, l'IFCT et d'autres groupes.
Titre	Etude randomisée de phase II-III du pembrolizumab chez des patients présentant un mésothéliome malin de la plèvre avancé
Objectifs	<p><u>Principal:</u></p> <p style="text-align: center;">Phase II (terminée)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer si le pembrolizumab seul ou en association avec une chimiothérapie standard, améliore la survie sans progression (RECIST1.1 modifié pour le mésothéliome (mRECIST)) dans le mésothéliome malin de la plèvre (MPM) par rapport à une chimiothérapie standard. <p style="text-align: center;">Phase III</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer si le pembrolizumab améliore la survie globale lorsqu'il est associé à la chimiothérapie standard dans le MPM. <p><u>Objectifs secondaires:</u></p> <p style="text-align: center;">Phase II/III</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la tolérance du pembrolizumab, seul ou en association avec une chimiothérapie standard. - Evaluer l'activité anti-tumorale du pembrolizumab, seul ou en association avec une chimiothérapie standard, y compris le taux de réponse (complète et partielle), en utilisant le RECIST 1.1. - Evaluer l'impact sur la qualité de vie du pembrolizumab, seul ou en association avec une chimiothérapie standard, mesuré par le temps écoulé entre la randomisation et la première détérioration en utilisant trois questionnaires de qualité de vie. - Evaluer si le pembrolizumab améliore la survie sans progression (RECIST 1.1) lorsqu'il est associé à une chimiothérapie standard dans le MPM. - Explorer la valeur pronostique et prédictive de l'expression de PD-L1 ainsi que la présence de sous-ensembles de cellules inflammatoires dans le microenvironnement tumoral. <p style="text-align: center;">Phase III</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer les ratios coût-efficacité et coût-utilité incrémentaux entre les deux bras. <p><u>Objectifs exploratoires:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Explorer la valeur pronostique et prédictive des biomarqueurs sanguins exploratoires et des biomarqueurs génomiques. - Evaluer l'impact du pembrolizumab sur la qualité de vie, seul ou en association avec une chimiothérapie standard, telle que mesurée par l'analyse standard de la qualité de vie. - Evaluer l'activité anti-tumorale du pembrolizumab, seul ou en association avec une chimiothérapie standard, y compris le taux de réponse immunitaire (réponse complète et partielle immunitaire) à l'aide de l'iRECIST modifié pour le mésothéliome.

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1901 IND.227

<p>Considération statistique</p>	<p>La médiane de survie globale (OS) du bras A est estimée à 16 mois. Pour détecter une augmentation de la médiane d'OS à 22,9 mois (HR=0,70) du bras B avec une puissance de 90% à un niveau alpha bilatéral de 0,05, il faudrait au moins 334 évènements.</p> <p>Le nombre minimum d'évènements requis serait observé en incluant un total de 430 patients pendant 34 mois avec une période de suivi de 32 mois. Si la médiane d'OS du bras A est de 13,5 mois comme initialement estimée, la durée totale de l'étude pourra être raccourcie de 65 à 59 mois. En supposant que 10 patients se retirent de l'étude, 440 patients seront inclus (220 patients par bras).</p> <p>Remarque: Au total, 520 patients seront inclus: 440 pour la phase III, 40 ont été inclus dans les bras A et B et inclus dans l'analyse intermédiaire du taux de contrôle de la maladie de la phase II et 40 patients ont été inclus dans le bras C avant qu'il ne soit fermé à l'inclusion.</p> <p>100 patients seront inclus en France.</p>									
<p>Durée de l'étude</p>	<p>Période d'inclusion : 12 mois, période de suivi : 31 mois (après le dernier traitement du dernier patient).</p>									
<p>Schéma</p>	 <p>Le schéma illustre le processus de randomisation. À gauche, un patient avec un MPM non résecable / métastatique est inclus. Il est ensuite randomisé 1:1. Le bras A (N=220) reçoit une combinaison de Cisplatine* et de pemetrexed. Le bras B (N=220) reçoit une combinaison de Cisplatine*, de pemetrexed et de pembrolizumab, avec une flèche indiquant que le traitement peut évoluer vers le seul pembrolizumab.</p> <p>*Le Carboplatine est autorisé après approbation de l'IFCT.</p>									
<p>Critères d'inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none"> Mésothéliome malin de la plèvre prouvé histologiquement. Les patients doivent être éligibles à la chimiothérapie standard (cisplatine + pemetrexed) sans contre-indications. Maladie non résecable avancée et/ou métastatique, incurable par les thérapies standards. Le patient doit avoir signé le consentement pour la récupération du bloc tumoral, ce dernier doit être disponible pour envoi après l'inclusion. L'impossibilité de fournir le bloc tumoral ou des lames rendra le patient inéligible. Présence d'une maladie radiologiquement documentée. Au moins une cible doit être mesurable* de manière unidimensionnelle par mRECIST ou RECIST 1.1 (cf section 8.0 du protocole) : <table border="1" data-bbox="284 1462 1362 1653"> <tr> <td>Scanner (avec épaisseur de coupe ≤ 5mm)</td> <td>≥ 10 mm</td> <td>→ plus long diamètre</td> </tr> <tr> <td>Examen physique (à l'aide d'un pied à coulisse)</td> <td>≥ 10 mm</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ganglions lymphatiques au scanner</td> <td>≥ 15 mm</td> <td>→ mesure du petit axe</td> </tr> </table> <p>*Consultez l'IFCT si le patient n'a pas d'épaississement pleural mesurable ; si le RECIST 1.1 est utilisé à la place du mRECIST, la plèvre est considérée comme lésion non cible et le patient peut être inéligible.</p> <p>L'imagerie doit être effectuée dans les 21 jours avant l'inclusion. En cas d'imagerie négative, le délai est de 28 jours.</p> Age supérieur ou égal à 18 ans. PS 0 ou 1. Traitements antérieurs: <p><i>Chimiothérapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Les patients ne doivent pas avoir reçu de chimiothérapie antérieure pour le MPM avancé ou métastatique quel que soit le stade. Les patients ayant reçu une chimiothérapie (néo)adjuvante à base de cisplatine doivent avoir reçu leur dernière dose au minimum 12 mois avant l'inclusion. Veuillez contacter l'IFCT avant 	Scanner (avec épaisseur de coupe ≤ 5mm)	≥ 10 mm	→ plus long diamètre	Examen physique (à l'aide d'un pied à coulisse)	≥ 10 mm		Ganglions lymphatiques au scanner	≥ 15 mm	→ mesure du petit axe
Scanner (avec épaisseur de coupe ≤ 5mm)	≥ 10 mm	→ plus long diamètre								
Examen physique (à l'aide d'un pied à coulisse)	≥ 10 mm									
Ganglions lymphatiques au scanner	≥ 15 mm	→ mesure du petit axe								

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1901 IND.227

l'inclusion du patient.

Autre traitement anti-cancéreux:

- Les patients ne doivent pas avoir reçu de thérapie ciblée, d'immunothérapie et de thérapie virale, de thérapie biologique et d'inhibiteurs de l'angiogenèse pour une maladie avancée/métastatique quel que soit le stade.

Radiothérapie:

- Les patients peuvent avoir bénéficié d'une radiothérapie antérieure sauf au niveau du thorax, à moins que la progression de la maladie n'ait été clairement démontrée et confirmée par l'IFCT. Le délai entre la dernière dose de radiothérapie et l'inclusion doit être au minimum 28 jours et impliquer moins de 30% de moelle osseuse.
- Un cible doit être mesurable en dehors de la zone précédemment irradiée (les patients dont la seule cible de la maladie se trouve dans la zone irradiée ne sont pas éligible sauf en cas de progression évidente ou apparition d'une nouvelle lésion dans la zone irradiée).
- Les patients doivent avoir récupéré des effets secondaires toxiques de l'irradiation avant l'inclusion.

Veillez contacter l'IFCT avant l'inclusion si le patient a déjà bénéficié d'une irradiation thoracique.

Chirurgie:

- Toute chirurgie majeure est autorisée si elle date d'au minimum 28 jours et si la plaie est cicatrisée.

8. Bilan hématologique et biochimique (dans les 7 jours avant l'inclusion)

Neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$

Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$

Hémoglobine $\geq 9,0 \text{ g/dL}^*$

Bilirubine $\leq 1,5 \times \text{LNS}$

ASAT, ALAT $\leq 2,5 \times \text{LNS}^{**}$

Créatinine $\leq 1,25 \times \text{LNS}$ ou Clairance^{***} de la Créatinine $\geq 50 \text{ mL/min}$

*Contactez l'IFCT si le patient n'est pas en décompensation, qu'il est asymptomatique et qu'une transfusion n'est pas indiquée.

** en cas de maladie de Gilbert, le patient est éligible si $\leq 3 \times \text{LNS}$

*** La clairance de la créatinine est à mesurer directement par recueil d'échantillons urinaire de 24h ou calculée avec la méthode de Cockcroft et Gault.

9. Le consentement du patient doit être obtenu conformément à la réglementation en vigueur. Chaque patient doit signer un formulaire de consentement avant son inclusion dans l'étude afin de documenter sa volonté de participer. Les patients ne pouvant pas donner leur consentement éclairé (c'est-à-dire les patients mentalement incapable, ou ceux souffrant d'une incapacité physique comme les patients dans le coma) ne doivent pas être inclus. Les patients compétents mais physiquement incapable de signer le consentement peuvent faire signer celui-ci par leur plus proche parent ou un tuteur légal. Chaque patient recevra une explication complète de l'étude avant que leur consentement ne soit demandé.

10. Le patient doit être disponible pour le traitement, l'évaluation de la réponse et le suivi. Les patients inclus dans cette étude doivent être traités et suivi dans le centre participant. Cela implique que des limites géographiques raisonnables (par exemple 1h30 de route) soient imposées aux patients inclus dans l'étude. Les patients doivent accepter de revenir au centre d'étude pour la gestion de tout évènement indésirable pouvant survenir pendant l'étude. Les investigateurs doivent s'assurer que les patients inclus dans cet essai seront disponibles pour une documentation complète du traitement, l'évaluation de la réponse, les évènements indésirables ainsi que le suivi.

Les centres doivent contacter l'IFCT en cas de question concernant ce critère d'inclusion.

11. Le traitement doit débuter dans les deux jours suivant l'inclusion.

12. Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent consentir à utiliser deux méthodes de contraception hautement efficace pendant toute la durée de l'étude et jusqu'à 6 mois après la fin de celle-ci. Une femme est considérée comme apte à procréer si elle a eu ses règles à un moment quelconque au cours des 12 derniers mois. En plus des méthodes contraceptives de routine, la « contraception efficace » inclut également le célibat ainsi que les chirurgies destinées à prévenir la grossesse telles que l'hystérectomie, l'ovariectomie bilatérale ou une ligature des trompes bilatérales, ou une vasectomie. Si un patient célibataire hétérosexuel devient sexuellement actif durant l'étude,

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1901 IND.227

	<p>il/elle doit respecter l'utilisation de deux méthodes contraceptives.</p> <p>Les femmes aptes à procréer doivent effectuer un test de grossesse afin de confirmer leur éligibilité ; cela peut inclure une échographie si un faux positif est suspecté. Par exemple, lorsque les taux de β-HCG sont élevés alors que le partenaire est vasectomisé, cela peut être associé à une production tumorale d'hCG.</p> <p>Si une femme tombe enceinte ou soupçonne qu'elle est enceinte pendant sa participation à l'étude, elle doit en informer immédiatement son médecin.</p> <p>13. Patient capable (parlant suffisamment le français) et volontaire pour compléter les questionnaires de qualité de vie, les questionnaires économiques et autres. Les questionnaires à l'inclusion doivent être complétés dans le délai requis avant la randomisation. L'incapacité (illettrisme, perte de la vue ou autre raison équivalente) à compléter le questionnaire ne rend pas le patient inéligible pour l'étude. Les patients capables mais ne souhaitant pas compléter les questionnaires sont eux inéligibles.</p>
<p style="text-align: center;">Critères de non-inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antécédent d'immunodéficience ou corticothérapie systémique (à une dose supérieure à 10 mg de prednisone ou équivalent) ou de tout autre agent immunosuppresseur dans les 7 jours précédant la 1^{ère} dose du traitement à l'étude ou toute autre dose du traitement. 2. Antécédents de maladie auto-immune active nécessitant un traitement systémique au cours des 3 dernières années (par exemple : agents modificateurs de la maladie, corticostéroïdes ou agent immunosuppresseur) ou antécédents de greffe allogénique. <p style="margin-left: 20px;">Un traitement substitutif n'est pas considéré comme un traitement systémique (par exemple : thyroxine, insuline, traitement de substitution aux corticostéroïdes en cas d'insuffisance surrénaliennes ou hypophysaire...).</p> 3. Vaccin vivant atténué administré dans les 30 jours précédant la randomisation. 4. Patient présentant des métastases actives connues du système nerveux central et/ou une méningite carcinomateuse. <p style="margin-left: 20px;">Les patients présentant des métastases cérébrales préalablement traitées peuvent être inclus à condition qu'ils soient stable (aucune preuve de progression à l'imagerie pendant au moins quatre semaines avant la 1^{ère} dose du traitement de l'étude et si les symptômes neurologiques sont revenus à leur valeur initiale), qu'il n'y ait aucune preuve de nouvelle lésion ou progression d'une lésion préexistante, et qu'ils n'utilisent pas de corticostéroïdes pendant au moins 7 jours avant le début du traitement. Cette exception n'inclut pas la méningite carcinomateuse qui est exclue quelle que soit la stabilité clinique.</p> 5. Maladies cardiovasculaires non traitées et/ou non contrôlées et/ou dysfonction cardiaque symptomatique (incluant l'arythmie ventriculaire nécessitant un traitement et les antécédents de bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} ou 3^{ème} degré) ou un angor instable, une insuffisance cardiaque congestive ou un infarctus du myocarde dans l'année précédente. Les patients présentant des antécédents cardiaques significatifs, y compris l'hypertension, même s'ils sont actuellement contrôlés, doivent avoir une FEVG \geq 50%. 6. Antécédents d'autres tumeurs malignes, sauf si elles ont été traitées de façon curative (résection, radiothérapie...) et qu'ils ne nécessitent pas de traitement anticancéreux concomitant. 7. Antécédents d'hypersensibilité à des produits de composition chimique ou biologique similaire au pembrolizumab ou à un des autres traitements de chimiothérapie. 8. Traitement concomitant avec un autre traitement expérimental ou un autre traitement anticancéreux. 9. Maladie sérieuse ou état de santé ne permettant pas la participation à l'essai du patient, comprenant mais non limité à : <ul style="list-style-type: none"> ○ Troubles neurologiques ou psychiatriques important susceptibles de nuire à la capacité d'obtenir le consentement ou de limiter le respect des exigences de l'étude ○ Infection active nécessitant un traitement systémique; y compris tout patient ayant des antécédents connus d'hépatite B ou C active, du VIH ou de tuberculose. Le dépistage n'est pas obligatoire chez les patients asymptomatiques. ○ Antécédents ou signes évidents de pneumopathie non infectieuse ○ Toute autre condition médicale pouvant être aggravée par le traitement ○ Plaie, ulcère ou fracture osseuse grave ou non-cicatrisé. 10. Patient présentant des signes de maladie pulmonaire interstitielle 11. Patients présentant une douleur tumorale sévère/incontrôlable nécessitant une irradiation avant de débiter le traitement systémique

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1901 IND.227

	<p>12. Femmes enceintes ou allaitantes. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif dans les 72h avant l'inclusion.</p>
<p>Examens à réaliser</p>	<p><u>Période de sélection (7 jours avant l'inclusion):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique complet incluant poids, taille, température, TA, fréquence cardiaque, PS, antécédents médicaux, évènements indésirables et traitements concomitants - Bilan hématologique (NFS, neutrophiles, lymphocytes, plaquettes) - Bilan biochimique (Créatinine et clairance de la créatinine, bilirubine, albumine, ASAT, ALAT, PAL, LDH, albumine, glucose, amylase et/ou lipase, TSH (T3/T4 si TSH anormal), CRP et pour les patients sous anticoagulant: INR, TCA, TP) - Analyse urinaire - Test de grossesse si applicable - ECG - FEVG pour les patients ayant des antécédents cardiaques significatifs - Imagerie tumorale : scanner thoracique et abdominal supérieur, autres scanners nécessaires pour documenter la maladie - L'imagerie doit être effectuée dans les 21 jours avant l'inclusion. En cas d'imagerie négative, le délai est de 28 jours. - Questionnaires de qualité de vie et questionnaire économique (EORTC QLQ-C30 LC13, EQ-5D 5L) - Bloc tumoral disponible <p><u>Pendant la période de traitement :</u> <i>Au J1 de chaque cycle et si cliniquement indiqué:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique complet incluant poids, taille, température, TA, fréquence cardiaque, PS, évènements indésirables et traitements concomitants - Bilan hématologique (NFS, neutrophiles, lymphocytes, plaquettes) - Bilan biochimique (Créatinine et clairance de la créatinine, bilirubine, albumine, ASAT, ALAT, PAL, LDH, albumine, glucose, amylase et/ou lipase, TSH (T3/T4 si TSH anormal) toutes les 6 semaines, CRP et si cliniquement indiqué: INR, TCA, PT) - Analyse urinaire si cliniquement indiqué - Test de grossesse si applicable - Questionnaires de qualité de vie et questionnaire économique - ECG si cliniquement indiqué <p><i>Toutes les 6 semaines pour les 3 premières évaluations puis toutes les 12 semaines :</i> Imagerie tumorale : scanner thoracique et abdominal supérieur, autres scanners nécessaires pour documenter la maladie</p> <p><u>Fin de traitement (4 semaines après la fin du traitement) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique complet incluant poids, taille, température, TA, fréquence cardiaque, PS, évènements indésirables et traitements concomitants - Bilan hématologique (NFS, neutrophiles, lymphocytes, plaquettes) - Bilan biochimique (Créatinine et clairance de la créatinine, bilirubine, albumine, ASAT, ALAT, PAL, LDH, albumine, glucose, amylase et/ou lipase, TSH (T3/T4 si TSH anormal), CRP et si cliniquement indiqué: INR, TCA, TP) - Questionnaires de qualité de vie et questionnaire économique <p><u>Pendant la période de surveillance (toutes les 12 semaines jusqu'à progression puis toutes les 24 semaines jusqu'au décès) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evènements indésirables - Bilan hématologique si applicable (NFS, neutrophiles, lymphocytes, plaquettes) - Bilan biochimique si applicable (Créatinine et clairance de la créatinine, bilirubine, albumine, ASAT, ALAT, PAL, LDH, albumine, glucose, amylase et/ou lipase, TSH (T3/T4 si TSH anormal), CRP et si applicable: INR, TCA, PT) - Questionnaires de qualité de vie et questionnaire économique <p>Imagerie tumorale si applicable : scanner thoracique et abdominal supérieur, autres scanners nécessaires pour documenter la maladie</p>
<p>BIO-IFCT-1901</p>	<p><u>Prélèvements tissulaires:</u> les blocs ou lames récemment préparées seront envoyées au CCTG.</p> <p><u>Prélèvements sanguins:</u> Sang total, sérum et plasma seront collecté pour analyse des biomarqueurs par le CCTG à la randomisation (avant le C1J1) puis à la fin du 6^{ème} cycle, après la dernière injection de pembrolizumab et à la progression.</p>