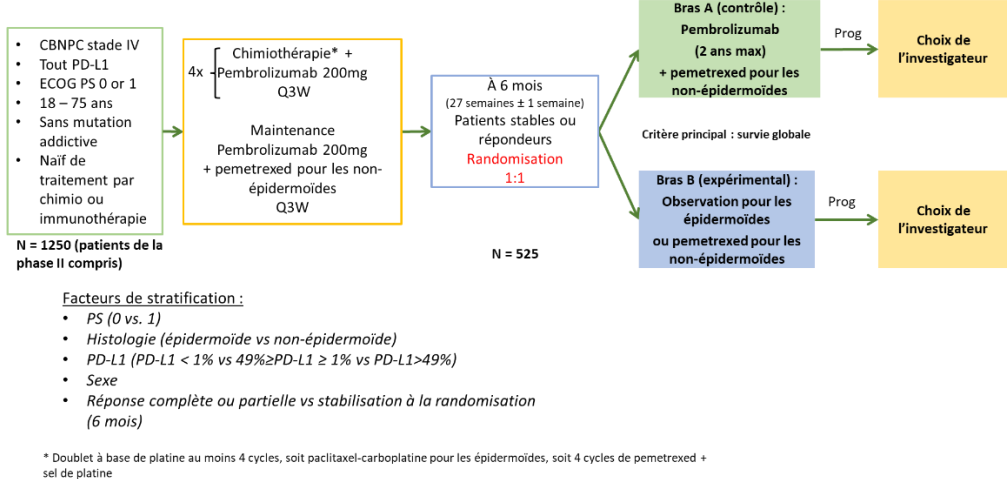


Code	IFCT-2103 DIAL
N° EU CT	2024-515945-40-00
Investigateur Coordonnateur	Pr Anne-Claire TOFFART Service de Pneumologie et d'Oncologie Thoracique CHU de Grenoble Alpes BP 217 38043 GRENOBLE - France
Investigateur Coordonnateur associé	Pr Gérard ZALCMAN Service d'Oncologie Thoracique /CIC 1425 INSERM-CLIP2 Paris-Nord Hôpital Bichat-Claude Bernard- Université Paris-Diderot 46 rue Henri Huchard 75018 PARIS - France
Promoteur	Inter groupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS
Coordination	Franck Morin IFCT 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS
Titre	Essai de phase II-III randomisé, ouvert, évaluant une maintenance par pembrolizumab ($\pm$ pemetrexed) jusqu'à progression versus observation ($\pm$ pemetrexed) après 6 mois de traitement d'induction par chimiothérapie à base de platine + pembrolizumab chez des patients porteurs d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de stade IV
Rationnel	Le CBNPC reste la première cause de décès par cancer dans le monde. Malgré les chimiothérapies à base de platine et la maintenance, la médiane de survie est d'approximativement 15 mois. L'immunothérapie a montré son efficacité dans les CBNPC et a permis une amélioration de la survie. Actuellement, les recommandations sont de poursuivre le traitement par immunothérapie jusqu'à progression, toxicité ou 2 ans. Dans les faits, une forte proportion de patients a une durée de traitement plus courte du fait de toxicités et un nombre substantiel tire un bénéfice majeur de l'immunothérapie en ayant reçu un nombre limité de cycle. L'objectif de cet essai est d'étudier un schéma de désescalade du traitement par immunothérapie, de 2 ans à 6 mois, chez des patients dont la maladie est contrôlée.
Objectifs / Critères	<u>Objectif principal de la phase III</u> Evaluer l'efficacité du pembrolizumab ou d'une surveillance (épidermoïde) $\pm$ pemetrexed (non-épidermoïde) après un traitement d'induction de 6 mois. <u>Objectifs secondaires</u> • Evaluer la tolérance du pembrolizumab ou d'une surveillance (épidermoïde) $\pm$ pemetrexed (non-épidermoïde) après un traitement d'induction de 6 mois. • Evaluer la qualité de vie des patients recevant du pembrolizumab ou une surveillance (épidermoïde) $\pm$ pemetrexed (non-épidermoïde) après un traitement d'induction de 6 mois. • Evaluer l'efficacité du pembrolizumab ou d'une surveillance (épidermoïde) $\pm$ pemetrexed (non-épidermoïde) après un traitement d'induction de 6 mois en fonction du type histologique (épidermoïdes vs. non épidermoïdes). • Evaluer l'efficacité du pembrolizumab ou d'une surveillance (épidermoïde) $\pm$ pemetrexed (non-épidermoïde) après un traitement d'induction de 6 mois en fonction du statut PD-L1. <u>Objectif exploratoire</u> Etudier l'impact de l'horaire d'administration des 4 premières cycles de pembrolizumab sur l'efficacité et la toxicité du traitement (étude de chronothérapie)
Considérations statistiques	Au total, dans la phase III, 1250 patients devront être inclus (les 286 patients de la phase II compris) afin que 525 soient randomisés : 263 dans le bras expérimental (désescalade), 263 dans le bras contrôle (continuation). Le bras contrôle ne sera pas utilisé comme comparateur direct. <u>Plan d'analyse principal</u> Le critère principal est la survie globale. Cette analyse sera conduite sur la population des patients per protocol.

	Détermination de la taille de l'échantillon L'hypothèse nulle est qu'une survie à 24 mois $\leq$ 42% des patients dans le bras expérimental est considérée comme insuffisante pour justifier un arrêt de l'immunothérapie à 6 mois. L'hypothèse alternative est une survie à 24 mois des patients dans le bras expérimental ne sera pas inférieure à celle du bras de référence. Avec une telle limite de non infériorité, la randomisation de 525 patients est nécessaire pour obtenir une puissance de 80% et un risque α unilatéral de 2.5%. Analyse intermédiaire planifiée Pas d'analyse intermédiaire planifiée
Durée de l'étude	Durée d'inclusion : 49 mois Durée de traitement estimée : 24 mois Durée de suivi : 48 mois
Schéma	 Facteurs de stratification : • PS (0 vs. 1) • Histologie (épidermoïde vs non-épidermoïde) • PD-L1 (PD-L1 < 1% vs 49% ≥ PD-L1 ≥ 1% vs PD-L1 > 49%) • Sexe • Réponse complète ou partielle vs stabilisation à la randomisation (6 mois) * Doublet à base de platine au moins 4 cycles, soit paclitaxel-carboplatine pour les épidermoïdes, soit 4 cycles de pemetrexed + sel de platine
Considérations éthiques	L'étude sera menée en veillant à la conformité avec : • la Déclaration d'Helsinki et ; • les bonnes pratiques cliniques (BPC) ; • les lois, réglementations et exigences applicables ; • le protocole d'étude ; Les risques liés au traitement sont bien connus et sont décrits dans le résumé des caractéristiques du produit. Compte tenu des mesures prises pour minimiser les risques pour les participants à cette étude, les risques potentiels identifiés sont justifiés par les bénéfices attendus pour les participants. D'autre part, afin de s'assurer que les bénéfices et les risques pour les patients participant à l'étude restent acceptables, un Comité Indépendant de Surveillance des Données (IDMC) assurera la supervision générale de l'étude. L'IDMC fournira des conseils au promoteur concernant les mesures qu'il juge nécessaires pour assurer la protection des patients. L'IDMC sera chargé d'évaluer ces mesures en tenant compte du profil risque/bénéfice acceptable des traitements en surveillant les données de sécurité des patients participant à l'étude.
Critères d'inclusion	1. Consentement éclairé, écrit et signé : • 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. Il doit avoir été signé avant que des procédures liées au protocole et ne faisant pas partie de la prise en charge standard des patients soient réalisées. • Les patients doivent être disposés et capables de respecter le calendrier des visites, du traitement et des analyses de laboratoire. 2. CBNPC métastatique confirmé histologiquement (stade IV selon la 8ème classification TNM, UICC 2015). Une preuve cytologique est autorisée si un cytobloc a été préparé. 3. Expression de PD-L1 d'après évaluation locale par le centre investigateur 4. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) of 0 ou 1.

	- Perte de poids < 10% dans les 3 mois précédant l'entrée dans l'étude. - 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. - Age ≥ 18 ans et < 75 ans. - Espérance de vie > 3 mois. - Maladie mesurable par scanner ou IRM en suivant les critères RECIST 1.1. - L'investigateur doit confirmer avant inclusion que du matériel tumoral suffisant est disponible pour le patient. La biopsie de la tumeur doit être exploitable pour l'analyse moléculaire. Si le matériel tumoral est insuffisant ou non disponible, le patient peut tout de même être éligible après discussion et accord de l'IFCT. Remarque : du tissu tumoral prélevé après le diagnostic de la maladie métastatique chez le patient est préférable. L'échantillon de tissu tumoral ne doit pas provenir d'un site précédemment irradié. L'échantillon de tissu tumoral doit être un bloc ou au moins 7 lames blanches de tissu analysable. - Fonctions biologiques adéquates : Clairance de la créatinine ≥ 45 mL/min (Cockcroft ou MDRD ou CKD-epi) ; neutrophiles ≥ 1500/mm³ ; plaquettes ≥ 100 000/mm³ ; Hémoglobine ≥ 9g/dL ; ASAT et ALAT < 3x LNS, bilirubine totale < LNS (les patients présentant des métastases hépatiques ou un syndrome de Gilbert doivent avoir ASAT et ALAT ≤ 5xLNS et bilirubine totale ≤ 2xLNS). - Les femmes aptes à procréer et sexuellement actives doivent utiliser une méthode de contraception efficace dans les 28 jours précédant la première dose et pendant les 6 mois suivant la dernière dose de traitement. Les femmes doivent avoir un test de grossesse sérique ou urinaire négatif (sensibilité minimale de 25 UI/L ou unités équivalentes de HCG) avant le début du traitement à l'étude. - Pour les patients masculins sexuellement actifs avec une femme apte à procréer, une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant la dernière dose. Le patient doit être couvert par un régime national d'assurance maladie.
Critères de non-inclusion	- Cancer à petites cellules ou tumeur avec une histologie mixte incluant une composante à petites cellules. L'histologie sarcomatoïde est autorisée. Les cancers neuroendocrines à grandes cellules présentant des caractéristiques moléculaires de cancer du poumon à petites cellules (c'est-à-dire une perte de Rb associée à une mutation de TP53) ne seront pas éligibles. Les autres sous-types de cancer neuroendocrine à grandes cellules, c'est-à-dire présentant des caractéristiques d'adénocarcinome (mutations de STK11 ou de K-Ras) seront éligibles. En cas de doute, merci de contacter l'IFCT. - 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) ou insertion dans l'exon 20 d'HER2 (mutation sur ADN tumoral circulant ou sur tissu). - Réarrangement connu des gènes ALK, ROS1, Ret, NTRK, NRG1 évalué par immunohistochimie, FISH ou séquençage NGS (ADN ou ARN) par le laboratoire local de génétique et/ou de pathologie. - Antécédent de cancer ou cancer actif dans les 3 ans (à l'exception du cancer du col in situ ou du cancer basocellulaire de la peau, traité ou non). Les patients présentant un antécédent d'adénocarcinome de la prostate dans les 3 dernières années peuvent être inclus en cas de cancer de la prostate localisé de bon pronostic selon la classification d'Amico (≤ T2a et score de Gleason ≤ 6 et PSA ≤ 10 ng/mL) et s'ils ont été traités de façon curative (chirurgie ou radiothérapie, sans chimiothérapie). - Syndrome Cave Supérieur persistant après pose de stent. - Radiothérapie nécessaire au début du traitement à l'exception de la radiothérapie palliative osseuse sur une métastase douloureuse ou compressive en respectant un délai d'une semaine entre la fin de la radiothérapie et le début du traitement. - Métastase cérébrale symptomatique non traitée (sans radiothérapie cérébrale in toto ou stéréotaxique préalable ou sans résection chirurgicale). Un délai d'au moins 2 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. 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 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. 10. Antécédent de maladie auto-immune active incluant mais non limité à polyarthrite rhumatoïde, myasthénie, hépatite auto-immune, lupus systémique, granulomatose de Wegener, thrombose vasculaire associé à un syndrome des anti phospholipides, syndrome de Sjögren associé à une pneumopathie interstitielle, syndrome de Guillain-Barré récent, sclérose en plaque, vascularite ou glomérulonéphrite. Les patients présentant un diabète de type I ou une hypothyroïdie ou une maladie cutanée auto-immune (vitiligo, psoriasis, alopecie) ou une polyarthrite rhumatoïde bénigne ne nécessitant aucun traitement immunosuppresseur, ou d'un syndrome sicca bénin (Sjögren) sans pneumopathie interstitielle, ou d'antécédents de syndrome de Guillain-Barré, totalement réversible et sans séquelle, sans traitement immunosuppresseur systémique au cours des 20 dernières années, peuvent être inclus. 11. Maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, maladie coeliaque) ou autre maladie intestinale chronique provoquant des diarrhées non contrôlées. 12. Infection active non contrôlée incluant la tuberculose, les hépatites B et C aigües connues selon les tests sérologiques. Les patients présentant des séquelles sérologiques d'hépatites virales guéries peuvent être inclus. Une tuberculose pulmonaire primaire ancienne dans la jeunesse ne constitue pas une contre-indication. Les antécédents de tuberculose ne constituent pas une contre-indication à condition que le patient ait été traité pendant au moins 6 mois par un traitement antibiotique antituberculeux. 13. Infection VIH connue 14. Vaccin vivant atténué reçu dans les 30 derniers jours. 15. Traitement antérieur par un anticorps anti-PD-1, un anti-PD-L1 ou anti-CTLA4. 16. Traitement antérieur du cancer du poumon par chimiothérapie. Néanmoins, si un patient a un adénocarcinome pulmonaire, un traitement antérieur par cisplatine pour un autre type de cancer avec histologie épidermoïde (tête et cou, vessie) peut être autorisé à condition que le promoteur accepte et que les tests sanguins soient normaux (voir ci-dessus). 17. Affection générale grave telle qu'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 cérébral dans les 6 derniers mois. Les patients présentant des antécédents cardiaques significatifs, même si contrôlés, doivent avoir une FEVG > 50%. 18. Maladie interstitielle pulmonaire modérée ou sévère préexistante évaluée par le scanner diagnostique. 19. Incapacité à respecter les procédures de l'étude et de suivi pour des raisons familiale, sociale, géographique ou psychologique. 20. Femme enceinte ou allaitante. 21. Patients privés de liberté par décision judiciaire ou administrative. Patients faisant l'objet d'une protection légale ou incapable d'exprimer leur consentement.
Randomisation	Randomisation à 6 mois (27 semaines $\pm$ 7 jours) à partir de la date d'inclusion. Randomisation 1:1 par minimisation avec un facteur aléatoire à 0.8. Facteurs de stratification : PS (0 vs. 1), type histologique (épidermoïde vs. Non-épidermoïde), PD-L1 (PD-L1 < 1% vs. 49% $\geq$ PD-L1 $\geq$ 1% vs. PD-L1 > 49%), sexe et réponse à la randomisation (Réponses Complète et Partielle vs. Stabilisation).
Plan de traitement	Durée des cycles 21 jours. Non-épidermoïdes :

	- Pemetrexed 500 mg/m² J1 - Cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine AUC5 J1 - Pembrolizumab 200 mg J1 Epidermoïdes : - Paclitaxel 175 mg/m² - Carboplatine AUC6 J1 - Pembrolizumab 200 mg J1 Après randomisation Durée des cycles 21 jours. Bras A (contrôle) : Non-épidermoïdes : - Pemetrexed 500 mg/m² J1 - Pembrolizumab 200 mg J1 Epidermoïdes : - Pembrolizumab 200 mg J1 Bras B (expérimental) : Non-épidermoïdes : - Pemetrexed 500 mg/m² J1 Epidermoïdes : - Surveillance Le traitement par pembrolizumab ne devra pas dépasser un total de 2 ans.
Examens à réaliser	Voir Annexe 1
Evènements indésirables	Les traitements de l'étude étant utilisés dans le cadre de leur AMM. Les dispositions applicables en matière de vigilance sont celles mises en place dans la norme de soins et l'utilisation des produits associés à l'étude.
Arrêt du traitement	Le traitement doit être arrêté pour les raisons suivantes : - A la demande du patient - Evénement indésirable inacceptable ou échec à tolérer le traitement. - Progression RECIST 1.1 - Progression clinique déterminée par l'investigateur en l'absence de progression radiographique - Grossesse ou allaitement - Déviation au protocole qui, de l'avis de l'investigateur et/ou du promoteur, rend le patient inapte à l'administration du traitement à l'étude. - Patient perdu de vue - Décès - Fin de l'étude par le promoteur
BIO-IFCT-2103	<u>Prélèvements tissulaires</u> Les échantillons tumoraux au diagnostic (7 lames blanches minimum) et les lames HES seront analysés centralement afin d'étudier l'infiltrat tumoral lymphocytaire (CD3+, CD8+, FOXP3) ainsi que les TAM (CD68+, CD11b) et l'infiltration de fibroblastes associés au cancer (FAP, ATRX1) comme biomarqueurs pronostiques ou prédictifs.

	L'immunohistochimie PD-L1 sera réalisé centralement. <u>Prélèvements sanguins</u> Un tube héparine de lithium de 6mL sera collecté à l'inclusion avant le C1J1.
Centres	60 centres participeront à cette étude. Les patients seront recrutés et pris en charge dans les services de pneumologie et d'oncologie des établissements de santé dont l'investigateur principal est membre ou participe aux essais de l'IFCT.
Gestion de l'étude	L'étude doit être conduite conformément au protocole. L'investigateur ne peut pas modifier le protocole ou en dévier sans examen préalable ni approbation documentée/avis favorable de l'IFCT ni après approbation d'une modification substantielle par CPP/ANSM. Des visites de monitoring seront organisées. Des audits ainsi que des inspections pourront également être organisés. En cas d'inspection, l'investigateur doit prévenir l'IFCT rapidement. L'investigateur doit s'assurer que les données sources sont exactes, lisibles, contemporaines, originales et attribuables au patient, que les données soient écrites à la main sur papier ou saisies électroniquement. Les documents de l'étude ainsi que les documents sources devront être archivés pour la durée maximale requise par la réglementation en vigueur.
Rapport final et publication	L'étude fera l'objet d'un rapport final et de publications.

	Evaluation pré-traitement	TREATMENT PERIOD								Suivi
		Avant chaque J1	Toutes les 9 semaines avant randomisation	Randomisation 27 semaines (± 1 semaine)	Bras A		Bras B		Si cliniquement indiqué	
					Toutes les 3 semaines	Toutes les 9 semaines durant la 1ère année post- randomisation puis toutes les 12 semaines	Toutes les 3 semaines	Toutes les 9 semaines durant la 1ère année post- randomisation puis toutes les 12 semaines		
Consentement éclairé	X									
Antécédents et examen clinique	X ¹	X ²		X ²	X ²		X ¹⁰	X ²	X ²	X ²
Immunohistochimie PD- L1 locale	X									
Hématologie ³	X	X		X	X		X ¹⁰			X Si cliniquement indiqué
Biochimie ⁴	X	X ⁷		X ⁷	X ⁷		X ¹⁰			X Si cliniquement indiqué
Coagulation ⁵	X								X	X Si cliniquement indiqué
Test de grossesse	X								X	X Si cliniquement indiqué
Scanner thoracique et abdominal supérieur avec injection de produit de contraste ⁶	X		X ⁸	X ⁸		X ⁸		X ⁸		X ⁹
IRM ou scanner cérébral avec injection de produit de contraste	X		X ⁸	X ⁸		X ⁸ Si indiqué		X ⁸ Si indiqué		X ⁸
Scintigraphie osseuse ou PET-Scan	X Si métastases osseuses connues ou signes/ symptômes suspects		X ⁸ Si indiqué	X Si métastases osseuses connues ou signes/ symptômes suspects		X ⁸ Si indiqué		X ⁸ Si indiqué		X Si indiqué
ECG	X	X Si cliniquement indiqué		X					X	X Si cliniquement indiqué
FEVG	X Si cliniquement indiqué			X Si cliniquement indiqué					X	X Si cliniquement indiqué
Questionnaire EQ-5D-5L et QLQC30-LC13	X	X			X		X ¹⁰	X		
Echantillon biologique pour étude ancillaire	X									
Echantillon tumoral et lame HES disponibles	X									

1 Poids, taille, Performance Status ECOG, pression artérielle, fréquence cardiaque, température, fréquence respiratoire, antécédents médicaux et tabagisme, signes et symptômes à l'inclusion, traitements concomitants

2 poids, Performance Status ECOG, pression artérielle, fréquence cardiaque, température, fréquence respiratoire, statut tabagique, événements indésirables, traitements concomitants

3 La NFS peut être réalisée jusqu'à 3 jours avant si nécessaire

4 Albumine, phosphatase alcaline, ALAT, ASAT, bilirubine totale (et bilirubine directe si bilirubine totale au dessus de LNS), gamma-GT, LDH, calcium, créatinine kinase, créatinine, glucose, lipase, potassium, sodium, troponine T, TSH, T4, cortisol, ACTH

5 PT, INR, TCA ou aPTT

6 Utilisation de la composante scanner d'un PET-scan : actuellement la composante scanner "low dose" ou avec correction de l'atténuation d'un PET-scan est peu utilisée dans l'évaluation de l'efficacité et ne devrait donc pas remplacer le scanner diagnostique avec injection de produit de contraste pour l'évaluation des critères RECIST. Néanmoins, si un site peut documenter le fait que la composante scanner du Pet-scan est de qualité diagnostique identique à un scanner diagnostique (avec injection de produit de contraste), il peut alors être utilisé pour la mesure des critères RECIST.

7 Albumine, phosphatase alcaline, ALAT, ASAT, bilirubine totale (et bilirubine indirecte si bilirubine totale au dessus de LNS), gamma-GT, LDH, calcium, créatinine kinase, créatinine, glucose, lipase, potassium, sodium, troponine T, TSH, T4, cortisol

8 Le calendrier théorique des évaluations radiologiques doit être respecté, indépendamment des cycles de traitement. Avant randomisation, le point de référence est la date d'inclusion. Après randomisation, le point de référence est la date de randomisation.

9 Les patients qui arrêtent le traitement pour des raisons autres que la progression de la maladie continueront d'avoir les examens radiographiques toutes les 9 semaines ± 7 jours pendant douze mois puis toutes les 12 semaines ± 7 jours jusqu'à progression de la maladie.

10 Pour les patients atteints d'un cancer non-épidermoïde qui continuent de recevoir du pemetrexed ou si anormal avant randomisation et jusqu'à résolution