



Synopsis

ETUDE IFCT-2201 ADAPTABLE

Référence du document-
type : synopsis
Version du document-
type : 01
Date
d'application document-
type : 14/08/2020

Code	IFCT-2201 ADAPTABLE
N° EU CT	2022-502103-30-00
Investigateur Coordonnateur	Pr Arnaud SCHERPEREEL Institut Cœur Poumon, CHU de Lille
Investigateur Coordonnateur associé	Pr Etienne GIROUX-LEPRIEUR APHP – Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
Promoteur	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS
Coordination	M. Franck Morin IFCT 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS
Titre	Essai de phase II randomisé, non comparatif évaluant la combinaison paclitaxel-bevacizumab ± atezolizumab chez des patients présentant un CBNPC non-épidermoïde de stade avancé en progression après immunothérapie et chimiothérapie
Rationnel	<p>La plupart des patients atteints de CBNPC de stade avancé IIIB/IV (sans addiction oncogénique) sont traités en première ligne par une association de chimiothérapie (à base de platine) et d'immunothérapie. Les CBNPC avec une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ (25-30% des patients) peuvent être traités par pembrolizumab seul en première ligne.</p> <p>À ce jour, le docétaxel est le standard de soins pour les patients atteints de CBNPC non épidermoïde de stade avancé, déjà traités par une chimiothérapie à base de platine et par immunothérapie. Cependant, le taux de réponse objective (ORR) en deuxième ou troisième ligne est faible.</p> <p>Le bénéfice de l'association bevacizumab-paclitaxel par rapport au docétaxel en traitement de deuxième ou troisième ligne a été démontré par l'étude randomisée de phase III IFCT- 1103 « ULTIMATE » chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïde de stade IV. De plus, lors de la réunion ESMO 2019, une étude rétrospective de l'association bevacizumab-paclitaxel chez 76 patients français, a montré un ORR impressionnant en deuxième ligne (39%) ou en troisième ligne (42%).</p> <p>Il n'existe actuellement aucun résultat d'essais cliniques prospectifs de rechallenge de l'immunothérapie dédiés au CBNPC avancé. Cependant, les données actualisées de l'essai randomisé Keynote-024 ont montré que la majorité des patients qui ont terminé le traitement par pembrolizumab de deux ans et dont la tumeur a progressé par la suite ont bénéficié de la reprise du pembrolizumab. Des analyses rétrospectives de cohortes de patients ont également montré la faisabilité d'une telle stratégie. Il est donc nécessaire de mener un essai prospectif de phase II pour évaluer le rechallenge de l'immunothérapie après une progression initiale sous immunothérapie.</p> <p>Le bénéfice du bevacizumab plus atezolizumab a été démontré dans le CBNPC non épidermoïde de stade IV en association avec carboplatine-paclitaxel dans l'essai randomisé de phase III "IMPower 150". Une étude récente de phase II utilisant atezolizumab et bevacizumab pour le CBNPC non épidermoïde avec une forte expression de PD-L1 dans une population de patients asiatiques a montré un ORR intéressant à 64%. De plus, l'association d'un anti-PD1 (nivolumab) au carboplatine-paclitaxel-bevacizumab dans le traitement de première ligne du CBNPC non épidermoïde avancé a montré une augmentation de la PFS par rapport au carboplatine-paclitaxel-bevacizumab.</p> <p>Nous supposons que la triple association atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel présentera une efficacité supérieure à celle du bevacizumab-paclitaxel, sans toxicité inacceptable dans le traitement de deuxième ou troisième ligne du CBNPC non épidermoïde de stade IV.</p>

Objectifs	<p><u>Objectif principal</u></p> <p>Évaluer l'efficacité de l'association atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel ou bevacizumab-paclitaxel mesurée par la survie sans progression (Progression Free Survival, PFS) à 6 mois évaluée par une revue indépendante.</p> <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer l'efficacité de l'association atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel ou bevacizumab-paclitaxel mesurée par : <ul style="list-style-type: none"> o PFS à 6 mois évaluée par les investigateurs. o Taux de réponse objective (ORR). o Survie globale. o PFS. - Évaluer l'innocuité et la tolérance de l'association atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel ou bevacizumab-paclitaxel. - Évaluer la qualité de vie des patients recevant l'association atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel ou bevacizumab-paclitaxel mesurée par les questionnaires EORTC QLQ-C30 LC13 et EQ-5D-5L. <p><u>Objectifs exploratoires</u></p> <p>Identifier les biomarqueurs permettant d'évaluer l'effet de la voie PD-L1/PD-1, ainsi que d'autres voies liées à l'immunité et aux tumeurs sur l'ORR.</p>
Considérations statistiques	<p>Au total, 156 patients seront randomisés dans cette étude. 104 dans le bras expérimental (l'association atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel) et 52 dans le bras contrôle (bevacizumab-paclitaxel). Le bras contrôle ne sera pas utilisé comme comparateur direct.</p> <p><u>Critère d'analyse principale</u></p> <p>Le critère principal est la PFS à 6 mois définie comme le taux de patients dont la maladie n'a pas progressé selon les critères RECIST 1.1 et qui ne sont pas décédés 6 mois après la randomisation.</p> <p><u>Détermination de la taille de l'échantillon</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras A (bevacizumab-paclitaxel) : <ul style="list-style-type: none"> o PFS cible à 6 mois = 60% (H1) versus 38% (H0). o 49 patients dans le bras bevacizumab-paclitaxel (l'hypothèse nulle sera rejetée si ≥ 25 patients sans progression à 6 mois sont observés chez 49 patients). o 52 patients inclus pour tenir compte d'éventuels patients non éligibles. - Bras B (atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel) : <ul style="list-style-type: none"> o PFS cible à 6 mois = 66% (H1) dans le bras expérimental versus 50% du contrôle historique (H0). o 99 patients dans le bras atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel (l'hypothèse nulle sera rejetée si ≥ 60 patients sans progression ou décès à 6 mois et sans traitement ultérieur sont observés chez 99 patients). o 104 patients inclus pour tenir compte d'éventuels patients non éligibles. <p><u>Analyse intermédiaire planifiée</u></p> <p>Aucune analyse intermédiaire n'est prévue pour cette étude.</p>
Durée de l'étude	<p>Durée d'inclusion : 24 mois</p> <p>Durée de suivi : 15 mois</p>

<p>Schéma</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>CBNPC non-épidermoïde de stade avancé* en progression après :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ligne de chimio-immunothérapie combinées <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ligne d'un doublet de chimiothérapie à base de platine et 1 ligne d'immunothérapie séquentielles, quel que soit l'ordre <p>Facteurs de stratification :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Traitement de 2ème ou 3ème ligne</i> • <i>Expression de PD-L1 : <1% vs ≥ 1% cellules tumorales positives et < 50% vs ≥ 50%</i> • <i>Progression après la ligne précédente incluant un traitement anti-PD1 ou anti-PD-L1 (<6 mois vs ≥ 6 mois)</i> <p><small>*Patients éligibles sans contre-indications au bevacizumab</small></p> </div> <div style="width: 50%; text-align: center;"> <p>N = 156</p> <p>R</p> <p>2:1</p> </div> <div style="width: 45%;"> <div style="background-color: #FFD700; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>Bras A</p> <p>Paclitaxel 200 mg/m² + Bevacizumab 15 mg/kg <i>Toutes les 3 semaines</i></p> </div> <div style="background-color: #90EE90; padding: 5px;"> <p>Bras B</p> <p>Paclitaxel 200 mg/m² + Bevacizumab 15 mg/kg + Atezolizumab 1200 mg <i>Toutes les 3 semaines</i></p> </div> <p>Critère d'évaluation principal: PFS à 6 mois</p> <p><small>Traitement jusqu'à progression ou toxicité inacceptable - le paclitaxel peut être arrêté en cas de toxicité sans arrêter le bevacizumab ± atezolizumab.</small></p> <div style="border: 1px solid red; padding: 2px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p>Remarque : pas de cross-over autorisé du bras A vers le bras B à progression</p> </div> </div> </div>
<p>Critères d'inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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 volontaires et capables de respecter le calendrier des visites, du traitement et des analyses de laboratoire. 2. Homme ou femme âgé(e) de 18 ans ou plus. 3. ECOG Performance Status PS 0 ou 1. 4. CBNPC non-épidermoïde confirmé histologiquement ou cytologiquement, localement avancé non résecable (stade IIIB/IIIC non éligible à une chimio-radiothérapie) ou métastatique (stade IV) (selon la 8ème édition du système de stadification de l'Union Internationale Contre le Cancer / American Joint Committee on Cancer [UICC/AJCC]). Note : les patients présentant des tumeurs d'histologie mixte doivent être classés comme non-épidermoïde ou épidermoïde sur la base du composant histologique principal. 5. Patients en progression après un traitement par immunothérapie (anti-PD-1 ou anti-PD-L1) et un doublet de chimiothérapie à base de platine, administrés en combinaison ou séquentiellement. 6. Patients sans contre-indications à bevacizumab. 7. L'investigateur doit confirmer avant l'inclusion que le patient dispose de suffisamment de tissu tumoral. La biopsie de la tumeur doit être exploitable pour l'analyse moléculaire. Remarque : le tissu tumoral prélevé après le diagnostic de la maladie métastatique chez le patient est préférable. L'échantillon de tissu tumoral ne doit pas provenir de lésions précédemment irradiées. L'échantillon de tissu tumoral doit être un bloc ou au moins 10 lames blanches de tissu analysable. Si les tissus d'archives sont insuffisants ou indisponibles, le patient peut néanmoins être éligible après discussion avec l'IFCT. 8. Au moins une lésion cible mesurable selon les critères RECIST 1.1. Les lésions précédemment irradiées peuvent être considérées comme mesurables uniquement si la progression sans équivoque de la maladie a été documentée sur cette lésion depuis son irradiation et que celle-ci n'est pas la seule lésion mesurable. 9. Espérance de vie d'au moins 12 semaines. 10. Fonction hématologique et biologiques adéquates, définies par les résultats des tests de laboratoire suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Neutrophiles ≥ 1500 cellules/μL (sans traitement par G-CSF dans les 14 jours précédant C1J1). ○ Leucocytes ≥ 2500/μL. ○ Lymphocytes ≥ 500/μL.

- Plaquettes $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$ (sans transfusion dans les 14 jours précédant la C1J1).
- Hémoglobine ≥ 9.0 g/dL (les patients peuvent avoir été transfusés ou avoir reçu de l'EPO selon les pratiques locales).
- Bilirubine totale ≤ 1.5 x limite supérieure de la normale (LSN). Les patients atteints de la maladie de Gilbert ou de métastases hépatiques connues et présentant un taux de bilirubine sérique ≤ 3 x LSN peuvent être inclus.
- ASAT et ALAT ≤ 3 x LSN, avec l'exceptions suivante : patients présentant des métastases hépatiques documentées : ASAT et ALAT ≤ 5 x LSN, PAL ≤ 2.5 x LSN ; ou patients présentant des métastases osseuses documentées : PAL ≤ 5 x LSN.
- Albumine sérique ≥ 2.5 g/dL.
- LDH ≤ 3 x LSN.
- aPTT ou PTT et PT ou INR ≤ 1.5 x LSN. Ceci s'applique uniquement aux patients qui ne reçoivent pas d'anticoagulation thérapeutique. Les patients sous anticoagulation thérapeutique doivent recevoir une dose stable pendant au moins une semaine avant le C1J1.

11. Clairance de la créatinine estimée ou calculée ≥ 50 mL/min selon la méthode standard de l'établissement.

12. Les patients doivent avoir récupéré de toutes les toxicités liées aux traitements antérieurs, jusqu'à un niveau de base acceptable ou un grade 0 ou 1 selon le NCI CTCAE v5.0, à l'exception des toxicités qui ne sont pas considérées comme un risque pour la tolérance, comme l'alopécie ou le vitiligo.

13. Pour les femmes aptes à procréer (y compris les femmes ayant subi une ligature des trompes), un test de grossesse sérique doit être effectué et documenté comme négatif dans les 14 jours précédant le C1J1.

14. Les femmes aptes à procréer doivent rester abstinentes (s'abstenir de rapports hétérosexuels) ou utiliser des méthodes contraceptives avec un taux d'échec $< 1\%$ par an pendant la période de traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière dose des traitements de l'étude. Les femmes doivent s'abstenir de donner des ovules pendant cette même période. Une femme est considérée comme étant apte à procréer si elle est post-ménarche, n'a pas atteint un état post-ménopausique (≥ 12 mois continus d'aménorrhée sans cause identifiée autre que la ménopause), et n'a pas subi de stérilisation chirurgicale (ablation des ovaires ou de l'utérus). Des méthodes contraceptives dont le taux d'échec est $< 1\%$ par an incluent la ligature bilatérale des trompes, la stérilisation masculine, l'utilisation correcte de contraceptifs hormonaux qui inhibent l'ovulation, les dispositifs intra-utérins à libération d'hormones et les dispositifs intra-utérins en cuivre. Les méthodes contraceptives hormonales doivent être complétées par une méthode de barrière avec spermicide. La fiabilité de l'abstinence sexuelle doit être évaluée en fonction de la durée de l'étude clinique et du mode de vie préféré et habituel du patient. L'abstinence périodique (par exemple, les méthodes calendaires, d'ovulation, symptothermiques ou de postovulation) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptables.

15. Les hommes, ayant des partenaires féminines aptes à procréer ou des partenaires féminines enceintes, doivent rester abstinentes ou utiliser un préservatif pendant la période de traitement et pendant au moins 6 months après la dernière dose du traitement de l'étude pour éviter d'exposer l'embryon. Les hommes doivent s'abstenir de donner du sperme pendant cette même période. La fiabilité de l'abstinence sexuelle doit être évaluée en fonction de la durée de l'étude clinique et du mode de vie préféré et habituel du patient. L'abstinence périodique (par exemple les méthodes calendaires, d'ovulation, symptothermiques ou postovulation) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptables.

16. Le participant doit être couvert par un régime national d'assurance maladie.

Critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Co-altération moléculaire connue d'EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK. 2. Patients précédemment traités par bevacizumab associé à une chimiothérapie de première ligne pour leur CBNPC. 3. Patients ayant déjà reçu un traitement par taxane (docétaxel, paclitaxel). Un patient ayant déjà reçu un traitement par taxane en péri-opératoire ou en association avec une radiothérapie est éligible si le traitement a été arrêté depuis plus de 6 mois. 4. Patients présentant des métastases cérébrales symptomatiques, une maladie leptoméningée ou autres métastases actives du SNC. Note : les patients présentant des métastases cérébrales déjà traitées ou non traitées peuvent participer à l'étude, à condition qu'ils soient stables (c'est-à-dire sans signe de progression par imagerie radiographique) pendant au moins 28 jours avant la première dose du traitement de l'étude et que les symptômes neurologiques soient revenus au niveau de base. Les patients ne doivent présenter aucun signe de métastases cérébrales nouvelles ou en expansion, ni d'œdème du SNC. Les patients doivent avoir arrêté l'utilisation des corticoïdes (avec une dose > 10 mg de prednisone ou équivalent par jour) au moins 7 jours avant la première dose du traitement à l'étude. 5. Compression de la moelle épinière non définitivement traitée par chirurgie et/ou radiothérapie, et/ou compression de la moelle épinière diagnostiquée et traitée sans preuve que la maladie est cliniquement stable depuis ≥ 2 semaines avant le screening. 6. Cancers autres que le CBNPC dans les 3 ans précédant la randomisation, à l'exception de ceux présentant un risque négligeable de métastase ou de décès, et/ou traités de façon curative (tels que le cancer du col de l'utérus in situ traité de manière adéquate, cancer basal de la peau ou spinocellulaire, cancer de la prostate localisé, carcinome canalaire in situ ou cancer de l'utérus de stade I). 7. Incapacité à se conformer aux procédures de l'étude ou du suivi. 8. Femmes enceintes ou allaitantes. 9. Infections graves (y compris une tuberculose active) dans les 4 semaines précédant le début du traitement à l'étude, y compris, mais sans s'y limiter, une hospitalisation pour des complications d'une infection, une bactériémie ou une pneumonie grave. 10. Antibiothérapie par voie orale ou IV (y compris des antifongiques) dans les 2 semaines précédant la randomisation. Les patients recevant des antibiotiques prophylactiques (par exemple, pour la prévention d'une infection des voies urinaires ou d'exacerbations de la maladie pulmonaire obstructive chronique) sont admissibles. 11. Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant la randomisation, ou anticipation de la nécessité d'une intervention chirurgicale majeure au cours de l'étude. 12. Incapacité à comprendre la langue locale (le français). 13. Toute maladie, dysfonctionnement métabolique, résultat d'examen physique ou résultat de laboratoire faisant suspecter de façon raisonnable une maladie ou une condition qui contre-indique l'utilisation d'un médicament expérimental, qui peut affecter l'interprétation des résultats, ou qui peut rendre le patient à haut risque de complications liées au traitement. 14. Antécédents de réactions allergiques, anaphylactiques ou autres réactions d'hypersensibilité graves à des anticorps chimériques ou humanisés ou à des protéines de fusion. 15. Hypersensibilité ou allergie connue aux produits à base de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout composant de la formulation d'atezolizumab. 16. Maladie auto-immune active ou antécédent, avec les exceptions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ○ Patients ayant des antécédents d'hypothyroïdie liée à une maladie auto-immune et recevant une dose stable d'hormone thyroïdienne de remplacement peuvent être admissibles à cette étude après discussion avec l'IFCT. ○ Patients ayant un diabète de type 1 contrôlé et suivant un régime d'insuline stable peuvent être éligibles pour cette étude après discussion avec l'IFCT.
---------------------------	--

- Patients souffrant d'eczéma, de psoriasis, de lichen simplex chronique ou de vitiligo avec des manifestations dermatologiques uniquement (par exemple, les patients souffrant de rhumatisme psoriasique seraient exclus) sont autorisés s'ils remplissent les conditions suivantes :
 - L'éruption cutanée doit couvrir moins de 10% de la surface corporelle (BSA).
 - La maladie est bien contrôlée à l'inclusion dans l'étude et ne nécessite que des corticoïdes topiques de faible puissance.
 - Pas d'exacerbation aiguë de la maladie sous-jacente au cours des 12 derniers mois nécessitant un traitement soit par PUVA (psoralène plus rayonnement ultraviolet A), méthotrexate, rétinoïdes, agents biologiques, inhibiteurs de la calcineurine par voie orale, ou corticoïdes à forte puissance ou par voie orale.

17. Antécédent de transplantation allogénique de moelle osseuse ou transplantation d'organe solide.

18. Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique (y compris de pneumopathie inflammatoire), de pneumonie organisée (c'est à dire bronchiolite oblitérante, pneumonie cryptogénique organisée), de pneumopathie médicamenteuse, de pneumopathie idiopathique ou de signes de pneumopathie active à la tomodensitométrie thoracique (TDM) lors de l'évaluation de pré-traitement. Les antécédents de pneumopathie radique dans le champ d'irradiation (fibrose) sont autorisés.

19. Patients ayant des antécédents connus de test positif pour le VIH ou de SIDA connu qui n'ont pas reçu de traitement antirétroviral efficace pendant les 4 dernières semaines et qui ont une charge virale du VIH >200 copies/mL, quelque soit le nombre de cellules T CD4+.

20. Les patients présentant une hépatite virale B ou C aiguë connue (VHB, VHC) selon les tests sérologiques. Les patients présentant des séquelles sérologiques d'une hépatite virale guérie sont éligibles.

21. Administration d'un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant le début du traitement de l'étude ou prévision qu'un tel vaccin vivant atténué sera nécessaire pendant l'étude. La vaccination contre la grippe ne doit être administrée que pendant la saison grippale. Les patients ne doivent pas recevoir de vaccin vivant atténué contre la grippe dans les 4 semaines précédant l'inclusion ou à tout moment pendant l'étude, et pendant les 5 mois suivant le dernier traitement de l'étude.

22. Traitement par corticoïdes systémiques ou autres médicaments immunosuppresseurs systémiques (y compris, mais sans s'y limiter, prednisone > 10 mg/jour, cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, thalidomide et antagonistes du facteur de nécrose tumorale [TNF- α]) dans les 2 semaines précédant la randomisation. Les patients qui ont reçu des immunosuppresseurs systémiques aigus à faible dose (par exemple une dose unique de dexaméthasone pour les nausées) peuvent être éligibles pour cette étude après discussion avec l'IFCT. L'utilisation de corticoïdes inhalés est autorisée. L'utilisation de minéralocorticoïdes (par exemple fludrocortisone) pour les patients souffrant d'hypotension orthostatique est autorisée. Les doses physiologiques de corticoïdes pour l'insuffisance surrénale peuvent être autorisées après discussion avec l'IFCT.

Randomisation	Les patients seront randomisés par minimisation, avec un facteur aléatoire à 0,8, selon un schéma 2:1 entre les 2 bras de traitement. Les patients seront stratifiés en fonction de la ligne de traitement (deuxième vs troisième), du statut PD-L1 (<1% vs ≥1% et <50% vs ≥50%), et du délai de progression avec la ligne précédente incluant un traitement anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (<6 mois vs ≥6 mois depuis le début du traitement jusqu'à la date de progression).
Plan de traitement	<p>Durée des cycles : 21 jours.</p> <p><u>Bras contrôle</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bevacizumab 15 mg/kg IV J1. - Paclitaxel 200 mg/m² IV J1. <p><u>Bras expérimental</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Atezolizumab 1200 mg IV J1. - Bevacizumab 15 mg/kg IV J1. - Paclitaxel 200 mg/m² IV J1.
Examens à réaliser	Voir annexe 1.
Évènements indésirables	<p>Définition d'un Événement Indésirable Grave (EIG) : décès, mise en jeu du pronostic vital (risque immédiat de décès), hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, handicap ou invalidité persistant(e)/anomalie ou malformation congénitale, événement cliniquement significatif.</p> <p>Les hospitalisations suivantes ne sont pas considérées comme un EIG :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation de moins de 24h. - Hospitalisation programmée requise par le protocole (administration des traitements, évaluation tumorale...). - Hospitalisation liée à une comorbidité si les critères suivants sont respectés : hospitalisation programmée avant l'étude ou programmée pendant l'étude si la chirurgie est devenue nécessaire du fait de la progression normale de la maladie ET le patient n'a pas eu d'événement indésirable. - Hospitalisation pour des examens de routine. - Hospitalisation pour une autre circonstance de la vie qui n'a aucune incidence sur l'état de santé et ne nécessite aucune intervention médicale ou chirurgicale (manque de logement, difficulté économique, répit pour les aidants, situation familiale, raison administrative...). <p>Les surdosages et les événements indésirables d'intérêt particulier (AESI) doivent être notifiés par l'investigateur au promoteur immédiatement (c'est-à-dire pas plus de 24 heures après avoir pris connaissance de l'événement). Les AESI pour cette étude comprennent les maladies suivantes liées au système immunitaire : anémie hémolytique, myocardite, insuffisance surrénale, syndrome de Guillain-Barre, hépatite incluant AST ou ALT > 10xULN, hyperthyroïdie, hypophysite, hypothyroïdie, méningoencéphalite, syndrome myasthénique / myasthénie grave, myosite, néphrite, pancréatite, pneumopathie inflammatoire, réaction cutanée sévère, vascularite, rhabdomyolyse, activation immunitaire systémique / syndrome de libération des cytokines.</p> <p>La période d'observation pour le recueil des événements indésirables s'étend de la date de signature du consentement jusqu'à 30 jours après l'administration du dernier traitement à l'étude, à l'exception des événements liés au traitement à l'étude qui sont à notifier jusqu'à la résolution ou l'initiation d'un nouveau traitement antitumoral.</p>

Arrêt du traitement	<p>Le traitement doit être arrêté pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - À la demande du patient. - Événement 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-2201	<p><u>Prélèvements tissulaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un échantillon tissulaire (un bloc ou 10 lames de 4 µm) est demandé pour l'inclusion dans l'étude : le tissu tumoral prélevé après le diagnostic de la maladie métastatique chez le patient est préférable. Si disponible, des échantillons tissulaires du tissu prélevé au moment de l'inclusion dans l'étude et au moment de la progression de la maladie en fin d'étude sont demandés. <p><u>Prélèvements sanguins</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Quatre tubes cell-free DNA BCT seront collectés à l'inclusion, à la première évaluation tumorale (semaine 9) et à la progression.
Centres	<p>Une quarantaine de 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.</p>
Gestion de l'étude	<p>L'étude doit être conduite conformément au protocole. L'investigateur ne peut pas modifier le protocole ou en dévier sans examen préalable et approbation documentée/avis favorable de l'IFCT et après approbation d'une modification substantielle par CPP/ANSM.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Rapport final et publication	<p>L'étude fera l'objet d'un rapport final et de publications.</p>

ANNEXE 1 : FLOWCHART D'EXAMENS

	Evaluation pré-traitement	PERIODE DE TRAITEMENT				Visite de suivi
		Avant chaque J1	Toutes les 9 semaines	Si cliniquement indiqué	Fin de traitement	
Consentement éclairé	X					
Examen clinique et antécédents médicaux	X ¹	X ²			X ²	X ²
Hématologie ³	X	X			X	X Si cliniquement indiqué
Biochimie	X ⁴	X ⁵			X ⁵	X ⁵ Si cliniquement indiqué
Coagulation ⁶	X			X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
Analyse d'urine (bandelette) ⁷	X	X				
Test de grossesse	X			X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
Scanner thoraco-abdomino avec injection de produit de contraste ⁸	X		X ⁹		X ⁹	X ¹⁰
IRM ou scanner cérébral avec injection de produit de contraste	X		X ⁹ Si cliniquement indiqué		X ⁹ Si cliniquement indiqué	X ⁹ Si cliniquement indiqué
PET scan ou scintigraphie osseuse	X Si signes / symptômes suspects		X Si cliniquement indiqué		X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
ECG	X			X	X	X Si cliniquement indiqué
Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) : échocardiographie ou MUGA	X Si cliniquement indiqué			X		
Questionnaires EQ-5D-5L et QLQC30-LC13	X	X	X		X	
Echantillons biologiques pour étude ancillaire	X		X ¹¹		X En cas de progression	
Tissu tumoral et lame HES disponible	X				X ¹² En cas de progression	

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

2 Poids, PS, pression artérielle, fréquence cardiaque, température, fréquence respiratoire, tabagisme, traitements concomitants

3 La NFS complète peut être réalisée 3 jours avant si nécessaire

4 Albumine, phosphatase alcaline, ALAT, ASAT, bicarbonate, bilirubine totale (et bilirubine directe si bilirubine totale ≥ LNS), calcium, chlorure, créatinine, glucose, LDH, lipase, magnésium, phosphate, potassium, protéines totales, TSH et T4 libre si la TSH est anormale, sodium, acide urique, Ag HbS, Ac anti-HbS, Ac anti-VHC, VIH

5 Albumine, phosphatase alcaline, ALAT, ASAT, bicarbonate, bilirubine totale (et bilirubine directe si bilirubine totale ≥ LNS), calcium, chlorure, créatinine, glucose, LDH, lipase, magnésium, phosphate, potassium, protéines totales, TSH et T4 libre si la TSH est anormale, sodium, acide urique

6 TP, INR, TCA ou aPTT

7 Apparence, couleur, densité, pH, protéine, glucose, cétones, sang, nitrite, leucocytes

8 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 diagnostic 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 diagnostic (avec injection de produit de contraste), il peut alors être utilisé pour la mesure des critères RECIST.

9 Toutes les 9 semaines ± 7 jours à partir de la date de randomisation dans l'étude jusqu'à 12 mois puis toutes les 12 semaines ± 7 jours jusqu'à progression.
Le calendrier théorique des évaluations radiologiques doit être respecté, indépendamment des cycles de traitement.
Selon RECIST v1.1, les réponses (PR ou CR) doivent être confirmées par une nouvelle évaluation radiographique. Le scanner de confirmation de la réponse peut être effectuée au plus tôt 4 semaines après la première réponse documentée et au plus tard lors de la prochaine scintigraphie prévue par le protocole, selon ce qui est cliniquement indiqué.

10 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 jusqu'à 12 mois puis toutes les 12 semaines ± 7 jours jusqu'à progression.

11 première évaluation tumorale uniquement.

12 si disponible