SYNOPSIS

Code	IFCT-2401
N° EU CT	2024-517316-29-00
Investigateur Coordonnateur	Pr Sébastien THUREAU Service de Radiothérapie Centre Henri Becquerel 1 rue d'Amiens 76 000 Rouen - France
Investigateur Coordonnateur associé	Dr Judith RAIMBOURG Service d'Oncologie Médicale Institut de Cancérologie de l'Ouest – René Gaudducheau Boulevard Jacques Monod 44805 Saint-Herblain - France
Promoteur & Opérations Cliniques	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS - France
Titre	**Etude de phase II randomisée, multicentrique, ouverte, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ajout du cemiplimab à la radiochimiothérapie hypofractionnée séquentielle chez des patients fragiles ou âgés avec un Cancer du Poumon Non à Petites Cellules de stade III non résécable**
Rationnel	Les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade III non résécable qui ne sont pas éligibles à une chimioradiothérapie concomitante sont candidats à un traitement par chimiothérapie suivi d'une radiothérapie séquentielle. L'essai PACIFIC a démontré un bénéfice sur la PFS et l'OS de l'immunothérapie de consolidation avec le durvalumab pendant 12 mois après une radio-chimiothérapie concomitante. L'essai chinois GEMSTONE-301 a montré un gain de PFS avec le sugemalimab un autre anti-PDL1 après une radio-chimiothérapie séquentielle ou concomitante. Les données en vie réelle de l'essai PACIFIC-R suggèrent également un bénéfice du durvalumab en entretien quelle que soit la modalité de radio-chimiothérapie. En France, seul le durvalumab dispose d'une autorisation de mise sur le marché. Dans cette indication séquentielle, la radiothérapie délivrée par un schéma hypofractionné accéléré est de plus en plus utilisée car elle permet à ces patients fragiles de réduire la durée totale du traitement avec un bénéfice potentiel en termes de réduction des phénomènes de repopulation tumorale, sans augmentation de la toxicité. De même, l'utilisation précoce de l'immunothérapie en association avec la chimiothérapie ou la radio-chimiothérapie pourrait donner de meilleurs résultats que le traitement d'entretien seul. En effet, les essais actuels de traitement néoadjuvant suggèrent que cela pourrait permettre un traitement précoce de la maladie micro-métastatique et augmenter l'immunogénicité de la tumeur en favorisant la création de néo-antigènes tumoraux par l'effet cytotoxique de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie. Cela peut également permettre à une majorité de patients de recevoir une immunothérapie sans que l'effet toxique de la radio-chimiothérapie ne compromette le traitement d'entretien. De plus, en situation métastatique, l'association de l'immunothérapie à la chimiothérapie a montré une supériorité par rapport à la chimiothérapie seule, quel que soit le statut PDL1. Enfin, dans le contexte d'une combinaison de radiothérapie et d'immunothérapie, l'hypofractionnement pourrait également favoriser les effets pro-immunogènes de la radiothérapie, par rapport au fractionnement conventionnel. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt d'une chimio-immunothérapie avant une radiothérapie séquentielle hypofractionnée (55 Gy/20 fractions en 4 semaines) puis une immunothérapie adjuvante pour des patients atteints d'un CBNPC de stade III non éligibles à la chimio-radiothérapie concomitante.

Objectifs

Objectif principal

Objectif	Critère
Déterminer l'efficacité d'une stratégie séquentielle (chimio-immunothérapie néoadjuvante avant une radiothérapie hypofractionnée) chez des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules de stade III.	Survie sans progression (PFS).

Objectifs secondaires

Objectif	Critère
Evaluer l'efficacité de la stratégie séquentielle	• Taux de réponse de la maladie, • Taux de contrôle de la maladie, • PFS à 12, 18 et 36 mois, • Survie globale à 12, 18 et 36 mois.
Evaluer la tolérance de chimio-immunothérapie néoadjuvante avant radiothérapie hypofractionnée.	Toxicité aiguë et tardive des évènements indésirables de grade 3-4 selon le NCI CTCAE version 5.0. Pourcentage de patients arrêtant le traitement après 2 cycles de traitement systémique. Taux de décès toxiques.
Evaluer la tolérance de de l'immunothérapie de consolidation.	Toxicité aiguë et tardive des évènements indésirables de grade 3-4 selon le NCI CTCAE version 5.0. Taux de décès toxiques.
Evaluer l'impact du traitement néoadjuvant sur la fonction respiratoire.	Évolution de la fonction respiratoire avant le traitement néoadjuvant, après le traitement néoadjuvant (juste avant la radiothérapie) et 3, 6 et 12 mois après la radiothérapie.
Evaluer la qualité de vie des patients recevant la chimio-immunothérapie néoadjuvante avant radiothérapie hypofractionnée.	Questionnaires sur la qualité de vie globale et spécifique : QLQ-C30 et QLQ-LC29.

Objectifs exploratoires

- Variation de la fixation au TEP après chimiothérapie ou chimio-immunothérapie et après radiothérapie.
- Variation des marqueurs circulants : ADN circulant, certains miARN et exomiARN après chimiothérapie ou chimio-immunothérapie et après radiothérapie et progression.
- Variation de la lymphopénie après chimiothérapie ou chimio-immunothérapie et après radiothérapie.
- Mesure des populations immunitaires circulantes (immunophénotypage périphérique) après chimiothérapie ou chimio-immunothérapie et après radiothérapie et à la progression. Comparaison avec l'infiltrat immunitaire présent sur la biopsie initiale et éventuellement sur la biopsie à la progression (optionnel).

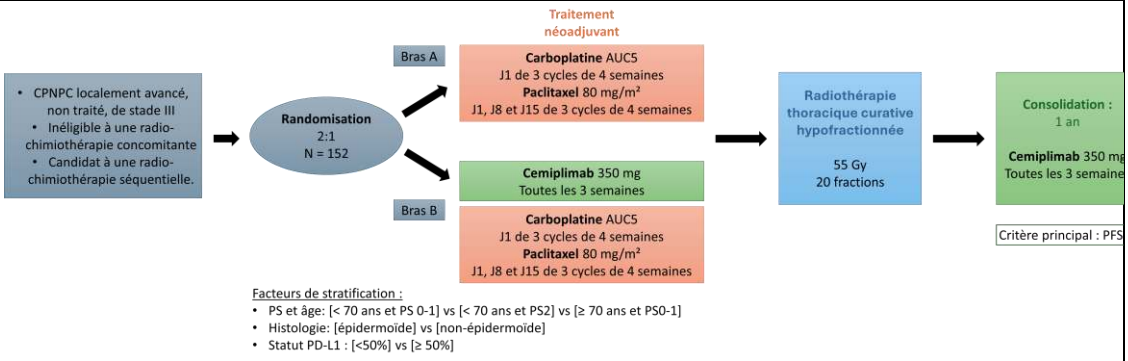
Considérations statistiques

Plan d'analyse principal

Le critère d'évaluation principal est la Survie Sans Progression (Progression-Free Survival, PFS). L'analyse sera effectuée sur la population FAS (Full Analysis Set).

La PFS est définie comme le temps entre la date de randomisation et la première date de progression documentée, telle que déterminée par l'investigateur, ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon ce qui survient en premier. Elle sera présentée avec l'intervalle de confiance à 95 % qui lui est associé.

La fonction de distribution de la PFS sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier. La courbe de PFS sera tracée. La médiane et les taux à différents points seront présentés avec leurs intervalles de confiance à 95 %. Nous estimerons les HR et les intervalles de confiance à 95% à partir d'un modèle de Cox, en ajustant pour la minimisation.

	Détermination de la taille de l'échantillon La taille maximale de l'échantillon (N) est calculée en fonction de α, β et de la taille de l'effet attendu. Le logiciel East 6.0 est utilisé. La taille de l'échantillon est calculée pour comparer la PFS entre la chimiothérapie néoadjuvante seule et la chimio-immunothérapie néoadjuvante. Le taux de PFS à 18 mois des patients du groupe témoin traités par chimiothérapie néoadjuvante est estimé à 35 %. Le taux de PFS à 18 mois des patients du groupe expérimental traités par chimio-immunothérapie néoadjuvante est estimé à 50 %. Cela représente une médiane de PFS de 11,9 mois dans le groupe témoin et de 18 mois dans le groupe expérimental (HR=0,66). Un total de 144 patients à recruter sur une période de 36 mois (96 dans le bras B et 48 dans le bras A), avec un suivi d'au moins 24 mois et 118 événements (progression ou décès) sera nécessaire pour assurer à l'étude une puissance de 80% et un α=0.10 (unilatéral). Une randomisation 2:1 sera utilisée. 101 patients seront inclus dans le bras B et 51 patients dans le bras A afin de prendre en compte les éventuels patients présentant des écarts majeurs par rapport aux critères d'inclusion et/ou de non-inclusion. **Analyses de faisabilité** La taille maximale de l'échantillon est basée sur un test utilisant une proportion binomiale simple pour un plan en six étapes avec les règles d'arrêt d'O'Brien-Fleming (East version 6.5). Les inclusions seront arrêtées si le pourcentage de patients ayant reçu un traitement incomplet (< 2 cycles et/ou radiothérapie incomplète définie comme moins de 90 % de la dose reçue) est significativement supérieur à 20 % avec un alpha (unilatéral) de 2,5 % et une puissance de 99,4 % pour l'inclusion des 96 patients prévus dans le bras B (avec des hypothèses statistiques : H0=40% versus H1=20% incluant 6 analyses afin d'arrêter l'étude pour futilité). Les inclusions seront interrompues si : • 14 patients ou plus ont reçu un traitement incomplet parmi les 16 premiers patients, • 17 patients ou plus ont reçu un traitement incomplet parmi les 32 premiers patients, • 20 patients ou plus ont reçu un traitement incomplet parmi les 48 premiers patients, • 23 patients ou plus ont reçu un traitement incomplet parmi les 64 premiers patients, • 26 patients ou plus ont reçu un traitement incomplet parmi les 80 premiers patients, • 29 patients ou plus ont reçu un traitement incomplet parmi les 96 patients inclus. Lors de l'étude de faisabilité, aucun critère d'évaluation primaire ou secondaire ne sera testé.
Durée de l'étude	Durée d'inclusion : 24 mois Durée de suivi : 36 mois
Schéma	
Considérations éthiques	L'étude sera menée en veillant à la conformité avec : • La Déclaration d'Helsinki, • Les bonnes pratiques cliniques (BPC), • Les lois, réglementations et exigences applicables, • Le protocole d'étude. Les risques liés au traitement par cemiplimab sont bien connus et sont décrits dans le résumé des caractéristiques du produit. Le choix du schéma thérapeutique de l'étude SPORADIC permet de réduire la durée totale du traitement sans augmenter la toxicité. En ajoutant du cemiplimab à la chimiothérapie avant la

<table>
<tr><td></td><td>radiothérapie hypofractionnée, le bénéfice attendu est une réduction du risque de récidive de 15%.
Six analyses de faisabilité avec règles d'arrêt sont prévues après le recrutement de 16, 32, 48, 64, 80 et 96 patients randomisés. 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 avantages et les risques pour les patients participant à l'étude restent acceptables, un examen périodique et continu des données complètes relatives à la sécurité sera effectué. 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.</td></tr>
<tr><td>Critères d'inclusion</td><td>1- Patient ayant signé et daté un formulaire de consentement éclairé écrit approuvé conformément aux directives réglementaires et institutionnelles. Ce consentement doit être obtenu avant la réalisation de toute procédure liée au protocole qui ne fait pas partie de la pratique courante.
2- Patient désireux et capable de se conformer aux visites prévues, au programme de traitement et aux tests de laboratoire.
3- Âge ≥ 18 ans.
4- CPNPC localement avancé confirmé histologiquement ou cytologiquement, naïf de traitement, de stade IIIA non résécable, IIIB ou IIIC selon la 8ème classification TNM, UICC 2015.
5- Patient fragile ou âgé tels que défini dans le tableau ci-dessous :
<table>
<tr><th></th><th><u>Performance status (PS)</u></th><th><u>Score de comorbité de Charlson</u></th></tr>
<tr><td>≥ 70 ans</td><td>0 à 1</td><td>Tout Score</td></tr>
<tr><td>< 70 ans</td><td>0 à 1</td><td>Score ≥ 3</td></tr>
<tr><td>< 70 ans</td><td>2</td><td>Tout Score</td></tr>
</table>
6- Patient éligible à un traitement par radio-chimiothérapie séquentielle validé par un comité multidisciplinaire.
7- Maladie mesurable selon le RECIST 1.1 selon l'évaluation de l'investigateur. L'évaluation radiologique doit être faite dans les délais indiqués dans le protocole.
8- Fonction respiratoire :
• VEMS ≥ 40 % de la valeur théorique,
• DLCO ≥ 40 %.
9- Fonction médullaire :
• neutrophiles ≥ $1,5.10^9$/L,
• plaquettes ≥ 100.10^9/L,
• hémoglobine ≥ 9 g/dL.
10- Fonction rénale et hépatique :
• clairance de la créatinine estimée ≥ 45 mL/min,
• bilirubine ≤1,5xULN,
• AST et ALT ≤3xULN,
• albumine ≥28g/L.
11- Patient bénéficiant d'une couverture nationale d'assurance maladie.
12- Méthode efficace de contraception pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant la dernière dose pour les patientes en âge de procréer ainsi que pour les hommes sexuellement actifs avec une femme en âge de procréer.
13- Expression de PD-L1 évaluée localement par le centre investigateur.</td></tr>
<tr><td>Critères de non-inclusion</td><td>1- Immunothérapie ou chimiothérapie contre-indiquée.
2- Eligibilité à un traitement par radio-chimiothérapie concomitante validé par un comité multidisciplinaire.
3- CPNPC de stade I ou II.
4- Traitement par anti-PD1/PDL1, anti-CTLA, ou une autre immunothérapie ou une chimiothérapie pour le CPNPC ayant déjà été reçu.
5- Histologie autre que le CPNPC primitif.</td></tr>
</table>

	6- Mutation activatrice connue de l'EGFR ou une translocation connue ALK ou ROS1. 7- CPNPC métastatique, y compris au niveau cérébral. 8- Non-éligibilité à une radiothérapie curative (extension tumorale, contraintes de dose prévisibles ne pouvant être respectées). 9- Comorbidités sévères non contrôlées ou maladies intercurrentes sévères : syndrome coronarien aigu datant de moins de 3 mois, angor instable, insuffisance cardiaque avec une FEVG ≤30%, hypertension non contrôlée, cirrhose Child B ou C, sepsis sévère, myocardite ou toute autre pathologie active qui contre-indiquerait la chimiothérapie, l'immunothérapie ou la radiothérapie selon l'avis de l'investigateur. 10- Perte de poids ≥15% du poids corporel total survenant dans les 6 derniers mois. 11- PS supérieur à 2. 12- Maladie auto-immune active. Antécédents de maladie auto-immune incluant myasthénie, syndrome de Guillain-Barré, lupus érythémateux, syndrome des antiphospholipides, granulomatose de Wegener, glomérulonéphrite, maladie inflammatoire de l'intestin, vascularite, sarcoïdose, uvéite. Les pathologies thyroïdiennes auto-immunes sous traitement substitutif ainsi que le diabète de type 1 sous insuline sont autorisés. 13- Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumopathie organisée ou de signes de pathologie pulmonaire interstitielle active au scanner. 14- Traitement immunosuppresseur reçu dans les 28 jours et corticostéroïdes > 10mg/jour de prednisone ou équivalent reçus dans les 7 jours précédant le début de la chimiothérapie à l'exception de l'hydrocortisone en cas d'insuffisance surrénalienne ou de maladie hypophysaire qui n'est pas considérée comme une thérapie immunosuppressive. 15- Infection chronique active incluant la tuberculose, le VIH, l'hépatite B (HBsAg positif) ou C. Les patients ayant des antécédents d'hépatite B guérie (Ac anti HBc et absence d'antigène HBs négatif) sont éligibles. En cas d'hépatite C (Ac anti-VHC), les patients sont éligibles si la PCR du VHC est négative. 16- Infections graves (y compris infection par Covid-19) dans les 4 semaines précédant le début du traitement de l'étude, y compris, mais sans s'y limiter, une hospitalisation pour des complications d'une infection, une bactériémie ou une pneumonie grave. 17- Antécédents de cancer (autre que le CBNPC) datant de moins de 3 ans ou évolutif (à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau et du carcinome in situ du col de l'utérus). 18- Antécédents de radiothérapie thoracique. 19- Vaccin vivant atténué reçu dans les 28 jours précédant le début de la chimiothérapie. 20- Antécédents de transplantation d'organe ou de moelle osseuse. 21- Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant le début du traitement. 22- Participation simultanée à un autre essai thérapeutique. 23- Grossesse ou allaitement. 24- Majeurs protégés (sous tutelle ou curatelle). 25- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'étude (pour des raisons géographiques, sociales et/ou physiques). 26- Incapacité à comprendre l'étude.
Randomisation	Randomisation 2:1 par minimisation avec une stratification par : - PS et âge : [< 70 ans et PS0-1] vs [< 70 ans et PS2] vs [≥ 70 ans et PS0-1], - Histologie : [épithélioïde] vs [non- épithélioïde], - Statut PD-L1 : [<50%] vs [≥ 50%].

<table>
<tr><td>Plan de traitement</td><td>

Traitement néoadjuvant

Bras	Traitement	Voie	Dose et fréquence
B	Cemiplimab	IV	350 mg, toute les 3 semaines pendant 9 semaines
A et B	Carboplatine	IV	AUC 5, à J1 de 3 cycles de 4 semaines
A et B	Paclitaxel	IV	80 mg/m² J1, J8, J15 de 3 cycles de 4 semaines

Le traitement doit débuter dans les 7 jours après la randomisation.

Radiothérapie

Radiothérapie hypofractionnée de 55 Gy en 20 fractions. La radiothérapie doit débuter dans les 14 à 35 jours après la dernière administration de traitement néoadjuvant.

Immunothérapie adjuvante

Bras	Traitement	Voie	Dose et fréquence
A et B	Cemiplimab	IV	350 mg, toute les 3 semaines pendant un an

Le traitement doit débuter dans les 42 jours après la fin de la radiothérapie.

</td></tr>
<tr><td>Examens à réaliser</td><td>Voir tableau 1.</td></tr>
<tr><td>Evènements indésirables</td><td>

Définition d'un Événement Indésirable Grave : 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 médicalement significatif.

Les hospitalisations suivantes ne sont pas considérées comme un EIG :

- 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…).

Les EIG sont à notifier pendant la période à partir de la signature du consentement jusqu'à 90 jours après le dernier traitement à l'étude à l'exception des évènements liés au traitement à l'étude qui sont à notifier sans limite de temps. Seuls les EIG liés aux procédures spécifiques de l'étude sont à notifier pendant la phase de screening (avant le début du traitement).

</td></tr>
<tr><td>Arrêt du traitement</td><td>

Le traitement doit être arrêté pour les raisons suivantes :

- A la demande du patient.
- Evénement indésirable inacceptable ou échec à tolérer le traitement.
- Progression selon les critères 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.
- Fin d'étude par les autorités.

</td></tr>
</table>

BIO-IFCT-2401	**Prélèvements tissulaires** - Un échantillon tissulaire de la biopsie réalisée au moment du diagnostic : 1 bloc tumoral inclus en paraffine et lame HES correspondante (recommandé) ou 10 à 15 lames non colorées de 5 µm d'épaisseur et lame HES correspondante, - Un échantillon tissulaire de la biopsie réalisée au moment de la progression (optionnel). **Prélèvements sanguins** Des échantillons sanguins seront prélevés à l'inclusion, après la chimiothérapie ou l'immunochimiothérapie (C3J15), avant le début de l'immunothérapie de consolidation et au moment de la progression. Trois tubes cell-Free DNA de 10 mL seront prélevés à chaque point de prélèvement.
Centres	Environ 20 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 de l'IFCT voire, si nécessaire/applicable, après approbation d'une modification substantielle par CTIS. 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 (25 ans).
Rapport final et publication	L'étude fera l'objet d'un rapport final et de publications (objectif : ASCO 2028).

Tableau 1 - Examens à réaliser

	Inclusion*	Traitement néoadjuvant		Radiothérapie	Immunothérapie de consolidation et surveillance[11]				Suivi après la progression
		Avant chaque J1 de chimiothérapie ou chaque injection d'immunothérapie	A la fin du traitement		Avant le début	J1 de chaque cycle	Toutes les 9 semaines à compter du début du traitement pendant un an puis toutes les 12 semaines pendant 6 mois puis toutes les 16 semaines pendant un an puis tous les 6 mois[9]	Toutes les 18 semaines à compter du début du traitement de consolidation pendant un an puis toutes les 24 semaines pendant 6 mois puis toutes les 32 semaines pendant un an puis tous les 6 mois[9]	
Consentement éclairé	X								
Examen clinique	X[1]	X[6]		X[6] Hebdomadaire	X[6]	X[6]			X[6]
Hématologie[2]	X	X[7,8]	X[7]	X Si cliniquement indiqué	X[7]	X[7]	X[7] Au moment de la progression		X Si cliniquement indiqué
Biochimie[3]	X	X[7, 8]	X[7]	X Si cliniquement indiqué	X[7]	X[7]	X[7] Au moment de la progression		X Si cliniquement indiqué
Coagulation[4]	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué		X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué			X Si cliniquement indiqué
VIH, VHB, VHC	X								
Test de grossesse	X Si applicable	X Si cliniquement indiqué							
Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste	X		X Scanner de planification injecté[12]		X		X		X
IRM ou scanner cérébral avec injection de produit de contraste	X		X A la discrétion de l'investigateur		X			X	X

	Inclusion*	Traitement néoadjuvant		Radiothérapie	Immunothérapie de consolidation et surveillance[11]				Suivi après la progression
		Avant chaque J1 de chimiothérapie ou chaque injection d'immunothérapie	A la fin du traitement		Avant le début	J1 de chaque cycle	Toutes les 9 semaines à compter du début du traitement pendant un an puis toutes les 12 semaines pendant 6 mois puis toutes les 16 semaines pendant un an puis tous les 6 mois[9]	Toutes les 18 semaines à compter du début du traitement de consolidation pendant un an puis toutes les 24 semaines pendant 6 mois puis toutes les 32 semaines pendant un an puis tous les 6 mois[9]	
TEP-scan[5]	X		X		X		X 3 mois après le début de l'immunothérapie de consolidation		X Si cliniquement indiqué
Collection des images radiologiques et de RT structure	X		X	X			X	X	
Test de la fonction respiratoire : FEV1, DLCO/VA, PaO^2, CV	X		X				X 3 mois, 6 mois et 12 mois après le début de l'immunothérapie de consolidation		X Si cliniquement indiqué
Electrocardiogramme (ECG)	X	X Si cliniquement indiqué							
Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)	X Si antécédents cardiaques significatifs	X Si cliniquement indiqué							
Questionnaire QLQ-C30-LC29	X		X C3J1		X		X		
Tissu tumoral disponible	X						X[10] Au moment de la progression si disponible		
Echantillon sanguin	X		X C3J15		X		X Au moment de la progression		

* L'évaluation pré-traitement doit être effectuée dans les 35 jours précédant l'inclusion, à l'exception de l'examen clinique, de l'hématologie, de la biochimie, de la coagulation et du test de grossesse qui doivent être effectués dans les 14 jours précédant l'inclusion. Le TEP-scan peut être réalisé jusqu'à 42 jours avant l'inclusion.

1 Poids, taille, PS, tabagisme et antécédents médicaux, signes et symptômes à l'inclusion, traitements concomitants y compris ceux ciblant l'immunité (corticothérapie).

2 NFS avec différentiel, plaquettes.

	Inclusion*	Traitement néoadjuvant		Radiothérapie	Immunothérapie de consolidation et surveillance[11]				Suivi après la progression
		Avant chaque J1 de chimiothérapie ou chaque injection d'immunothérapie	A la fin du traitement		Avant le début	J1 de chaque cycle	Toutes les 9 semaines à compter du début du traitement pendant un an puis toutes les 12 semaines pendant 6 mois puis toutes les 16 semaines pendant un an puis tous les 6 mois[9]	Toutes les 18 semaines à compter du début du traitement de consolidation pendant un an puis toutes les 24 semaines pendant 6 mois puis toutes les 32 semaines pendant un an puis tous les 6 mois[9]	

3 Inclusion : créatinine, clairance de la créatinine, bilirubine, albumine, ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, GGT, LDH, glucose, magnésium, calcium, sodium, potassium, chlorure, CRP, lipase, cortisol, troponine, TSH + T4 libre si TSH anormale .
Durant le traitement néoadjuvant : créatinine, clairance de la créatinine, bilirubine, albumine, ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, GGT, LDH, glucose, magnésium, calcium, sodium, potassium, chlorure, CRP. Uniquement en cas de traitement par cemiplimab : lipase, cortisol, troponine, TSH + T4 libre si TSH anormale.
Durant le traitement de consolidation : créatinine, clairance de la créatinine, bilirubine, albumine, ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, GGT, LDH, glucose, magnésium, calcium, sodium, potassium, chlorure, CRP, lipase, cortisol, troponine, TSH + T4 libre si TSH anormale.
4 TP, TCA et INR (si traitement anticoagulant).
5 Utilisation de la composante scanner d'un TEP-scan : actuellement la composante scanner "low dose" ou avec correction de l'atténuation d'un TEP-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 TEP-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.
6 Poids, PS, statut tabagique, événements indésirables, traitements concomitants y compris ceux ciblant l'immunité (corticothérapie).
A chaque J1 de chimiothérapie et avant chaque injection d'immunothérapie. Toutes les semaines pendant la radiothérapie.
7 Prise de sang dans les 3 jours précédant chaque dose.
8 Un bilan hématologique et biochimique (AST, ALT, phosphatase alcaline et bilirubine) supplémentaire est à réaliser avant chaque injection de paclitaxel.
9 ± 7 jours à compter du début de l'immunothérapie de consolidation.
Le calendrier des évaluations radiologiques doit être respecté, indépendamment des cycles de traitement.
Selon le RECIST v1.1, les réponses (partielles ou complètes) doivent être confirmées par une nouvelle évaluation. Le scanner de confirmation de la réponse peut être effectué au plus tôt 4 semaines après la première réponse documentée et au plus tard lors du prochain scanner prévu par le protocole, selon ce qui est cliniquement indiqué. Les critères imRECIST ne seront pas utilisés.
11 Les patients ayant terminé l'immunothérapie de consolidation après un an ou ayant interrompu le traitement pour des raisons autres que la progression de la maladie continueront à effectuer les évaluations tumorales et les questionnaires jusqu'à la progression de la maladie ou initiation d'un nouveau traitement anticancéreux.
12 Il est également possible d'effectuer un scanner TAP avec injection de produit de contraste pour les mesures RECIST 1.1 et un scanner de planification d'imagerie sans injection de produit de contraste.