

	<b>Synopsis</b> <b>ETUDE IFCT-2402 LAG-MAPS</b>	Référence du document-type : synopsis
		Version du document-type : 01
		Date d'application document-type : 14/08/2020

Code	IFCT-2402 LAG-MAPS
N° EU CT	2024-519208-29-00
Investigateur Coordonnateur	Dr Myriam LOCATELLI-SANCHEZ Service de Pneumologie Aigue Spécialisée et Cancérologie Thoracique Hôpital Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon 165 chemin du Grand Revoyet 69495 Pierre Bénite CEDEX- France
Investigateur Coordonnateur associé	Pr Gérard ZALCMAN Service d'Oncologie Thoracique Hôpital Bichat, AP-HP 46, rue Henri Huchard 75018 PARIS - France
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	<b>Essai de phase IIR non-comparatif évaluant le fianlimab en association avec le cemiplimab et une chimiothérapie platine-pemetrexed ou le cemiplimab et une chimiothérapie platine-pemetrexed chez des patients naïfs de traitement présentant un mésothéliome pleural</b>
Rationnel	<p>Lors de la réunion de l'ASCO 2023, les résultats du premier essai académique de phase III évaluant la chimio-immunothérapie en première ligne avec le pembrolizumab, IND227, ont été rapportés. Le bénéfice de la chimio-immunothérapie était plus important dans le sous-groupe des patients atteints de mésothéliome non-épithélioïde. Cette combinaison de chimio-immunothérapie est devenue une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de première ligne des patients atteints de mésothéliome pleural, et devrait être approuvée par la FDA dans les mois à venir.</p> <p>LAG-3 (lymphocyte-activation antigen 3), une nouvelle protéine de contrôle immunitaire, qui interagit avec la protéine CMH de classe II à la membrane des cellules tumorales, apparaît actuellement comme une cible potentielle de traitement.</p> <p>Il a été démontré que les lymphocytes associés à la tumeur dans les épanchements pleuraux de patients atteints de mésothéliome exprimaient des niveaux élevés de la protéine de point de contrôle LAG3 et que les cellules immunitaires LAG3+ étaient enrichies dans les tumeurs résistantes aux anticorps anti-PD-1, comme un mécanisme d'échappement à ces inhibiteurs PD-1/PD-L1.</p> <p>Nous avons émis l'hypothèse que l'ajout du fianlimab (traitement anti-LAG-3) au triplet évalué dans l'essai IND227 (ici avec le cemiplimab au lieu du pembrolizumab), pourrait encore augmenter le bénéfice de la combinaison chimio-immunothérapie.</p>
Objectifs	<p><b>Objectif principal</b></p> <p>Activité de la combinaison double immunothérapie anti-LAG3/anti-PD-1 et chimiothérapie platine/pemetrexed mesurée par le taux de contrôle de la maladie (DCR) à 6 mois, évaluée par une revue centralisée.</p>

	<p><b>Objectifs secondaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tolérance et sécurité du traitement dans les deux bras de l'étude.</li> <li>- Activité de la combinaison double immunothérapie anti-LAG3/anti-PD-1 et chimiothérapie platine/pemetrexed mesurée par : <ul style="list-style-type: none"> <li>o La survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur et par une revue centralisée.</li> <li>o La PFS en fonction du sous-type histologique.</li> <li>o La survie globale.</li> <li>o Le taux de réponse global.</li> </ul> </li> <li>- Qualité de vie.</li> </ul>
<p>Considérations statistiques</p>	<p><b>Plan d'analyse principal</b></p> <p>Le critère principal est le taux de contrôle de la maladie à 6 mois. L'analyse sera effectuée dans la population FAS (Full Analysis Set). La DCR est définie comme la proportion de patients ayant obtenu à 6 mois une réponse globale de type Réponse Complète (CR), Réponse Partielle (RP) ou maladie stable (ST), telle que déterminée par une revue indépendante des évaluations radiographiques de la maladie selon le RECIST v1.1 modifié pour le mésothéliome. La DCR sera calculée avec un intervalle de confiance à 95% bilatéral.</p> <p><b>Détermination de la taille de l'échantillon</b></p> <p>Sur la base des valeurs médianes de PFS autour de 6 mois, observées dans tous les grands essais de phase 3 (MAPS, CheckMate-743, IND-227) ou de phase 2 (DREAM), nous avons déduit que l'utilisation d'une double immunothérapie combinée + chimiothérapie éviterait d'observer les progressions rapides en début de traitement. Nous avons donc estimé que 83 patients au total (y compris les 20 patients du run-in de sécurité) devraient être inclus, avec H0=45% et H1=60% de DCR à 6 mois, pour rejeter H0 avec une puissance de 89,5% et un risque alpha de 10% (unilatéral, plan exact), lorsque 43 patients avec une maladie contrôlée ou en réponse/80 (53,75%) sont nécessaires. Si l'on tient compte de 5% de patients potentiellement inéligibles, cela conduirait à inclure 83 patients.</p> <p>Le bras de contrôle est la combinaison d'un anticorps anti-PD1 (cemiplimab) en association pemetrexed et platine, une combinaison déjà évaluée dans l'essai de phase III IND227 (avec le pembrolizumab qui est aussi un anti-PD1 de même spectre d'activité), dont la sécurité et l'efficacité ont déjà été évaluées. Par conséquent, ce bras ne soulève aucun problème en termes de sécurité ou d'efficacité, ce qui permet de ne pas construire d'hypothèses statistiques spécifiques pour ce bras, avec une taille d'échantillon de 40 patients provenant de la randomisation 2:1, ce qui permet à la majorité des patients inclus de bénéficier du bras expérimental. Si l'on tient compte de 5% de patients potentiellement inéligibles, il faudrait recruter 43 patients dans le groupe témoin.</p> <p>L'essai portera donc sur un total de 126 patients avec une période d'inclusion de 18 mois (7 patients par mois).</p> <p><b>Analyse planifiée (run-in de sécurité)</b></p> <p>Le taux d'événements indésirables liés au traitement (TRAE) de Grade 3 à 5 conduisant à l'interruption du traitement chez les 20 premiers patients randomisés dans le bras B avec un suivi de 3 mois minimum sera analysé.</p> <p>En utilisant un test exact, nous avons fixé les règles d'interruption de l'essai avec une hypothèse H0 à 20% de TRAEs G3 à 5 conduisant à l'arrêt définitif du traitement, contre une hypothèse H1 fixée à 57%, conduisant au rejet de H0 à un taux de 40% de TRAEs</p>

	<p>G3-5 conduisant à l'interruption du traitement.</p> <p>Avec un risque alpha de 5% (unilatéral exact) et une puissance de 96%, le nombre de patients à recruter pour garantir une sécurité acceptable serait de n = 20.</p> <p>Si le taux de 40% de G3-5 TRAEs conduisant à l'interruption du traitement n'est pas dépassé, la poursuite de l'essai sera validée.</p>
Durée de l'étude	<p>Durée d'inclusion : 18 mois.</p> <p>Durée de suivi : 24 mois.</p>
Schéma	<p style="text-align: center;"><b>LAG-MAPS</b> <b>LAG-Mesothelioma Anti-Lag-3 anti-PD-1 Study</b> <b>IFCT-2402</b></p> <p>Phase II, randomisée, non comparative Plan exact en une étape (dans le bras anti-lag-3)</p> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%; background-color: #e6f2ff;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mésothéliome pleural malin non résecable</li> <li>Patient naïf de traitement par chimio et immunothérapie</li> <li>Maladie mesurable</li> <li>Diagnostic histologique (thoracoscopie recommandée)</li> <li>ECOG PS 0-1</li> <li>Perte de poids &lt;10%</li> <li>Age ≥ 18 ans et &lt; 76 ans</li> <li>Tissu tumoral disponible (bloc)</li> </ul> </div> <div style="margin: 0 20px; text-align: center;"> <p>2:1</p> <p>(R)</p> </div> <div style="flex-grow: 1;"> </div> </div> <p><b>Facteurs de stratification :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Epithélioïde vs. sarcomatoïde + biphasique (mixte)</li> <li>Sexe (masculin vs. féminin)</li> <li>PS (0 vs. 1)</li> </ul> <p>Durée maximale de traitement : 24 mois <b>Critère principal : DCR à 6 mois</b></p> <p>Safety run n=20 patients</p>
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Consentement éclairé signé : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les patients doivent avoir signé et daté un formulaire de consentement éclairé écrit approuvé par un comité d'éthique conformément aux directives réglementaires. Ce consentement doit être obtenu avant la réalisation de toute procédure liée au protocole qui ne fait pas partie de la prise en charge standard du patient.</li> <li>- Les patients doivent être désireux et capables de se conformer aux visites prévues, au planning de traitement et aux tests de laboratoire.</li> </ul> </li> <li>2. Diagnostic histologique (pas de cytologie autorisée, biopsie par thoracoscopie recommandée).</li> <li>3. Mésothéliome pleural non résecable, évalué par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) spécialisée d'oncologie thoracique comprenant un chirurgien thoracique spécialisé.</li> <li>4. Maladie mesurable par tomodensitométrie avec injection d'iode selon les critères RECIST 1.1 modifiés pour le mésothéliome (épaisseur pleurale perpendiculaire à la paroi thoracique ou au médiastin de 7 mm ou plus, sur 2 positions, à 3 niveaux distincts sur des coupes transversales de tomodensitométrie, séparées d'au moins 1 cm, la somme de 6 mesures définissant une mesure pleurale unidimensionnelle), ou selon les critères RECIST 1.1 pour les ganglions médiastinaux ou les lésions métastatiques.</li> <li>5. ECOG PS 0 et 1.</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>6. Perte de poids &lt;10 % dans les 3 mois précédant l'entrée dans l'étude.</li> <li>7. Patient naïf de traitement (chimiothérapie et immunothérapie).</li> <li>8. Age <math>\geq</math>18 ans, &lt;76 ans.</li> <li>9. Espérance de vie &gt;3 mois.</li> <li>10. Échantillons tumoraux disponibles (au moins 10 lames de l'échantillon de biopsie pleurale par thoracoscopie).</li> <li>11. Fonctions biologiques adéquates : clairance de la créatinine <math>\geq</math>45 ml/min (Cockroft ou MDRD ou CKD-epi) ; neutrophiles <math>\geq</math>1500/mm<sup>3</sup> ; plaquettes <math>\geq</math>100000/mm<sup>3</sup> ; hémoglobine <math>\geq</math>9g/dL ; ASAT et ALAT &lt;3 x ULN, bilirubine totale &lt;2 x ULN (les patients présentant des métastases hépatiques ou un syndrome de Gilbert doivent avoir des ASAT et ALAT <math>\leq</math>5 x ULN et une bilirubine totale de base <math>\leq</math>2 x ULN).</li> <li>12. Les femmes qui sont susceptibles de procréer (physiologiquement apte à mener une grossesse) doivent avoir un sérum (bêta-hCG) négatif lors du dépistage. Les femmes susceptibles de procréer sont définies comme des femmes fertiles depuis les premières règles jusqu'à la ménopause, à moins qu'elles ne soient définitivement stériles. Les méthodes de stérilisation permanente comprennent : l'hystérectomie, la salpingectomie bilatérale et l'ovariectomie bilatérale. L'état post-ménopausique est défini par l'absence de menstruations pendant 12 mois sans cause médicale. Un taux élevé de FSH post-ménopause peut confirmer un état post-ménopausique chez les femmes qui n'utilisent pas de contraception hormonale ou de traitement hormonal de substitution. Cependant, en l'absence de 12 mois d'aménorrhée, une seule mesure de la FSH est insuffisante pour déterminer l'apparition d'un état post-ménopausique. Les définitions ci-dessus sont conformes aux recommandations du CTFG. Les tests de grossesse et la contraception ne sont pas nécessaires pour les femmes ayant subi une hystérectomie ou une ligature des trompes documentée.</li> <li>13. Les participants masculins à l'étude ayant des partenaires susceptibles de procréer doivent utiliser des préservatifs pendant l'étude et jusqu'à 6 mois après la dernière dose du traitement de l'étude, à moins qu'ils ne soient vasectomisés ou qu'ils pratiquent l'abstinence sexuelle.</li> <li>14. Le partenaire vasectomisé ou le patient vasectomisé doit avoir fait l'objet d'une évaluation médicale de la réussite de l'intervention chirurgicale. <i>NB</i> : L'abstinence périodique (méthodes calendaires, sympto-thermiques, post-ovulation), le retrait (coït interrompu), les spermicides uniquement et la méthode de l'aménorrhée lactationnelle ne sont pas des méthodes de contraception acceptables. Le préservatif féminin et le préservatif masculin ne doivent pas être utilisés ensemble.</li> <li>15. Les femmes susceptibles de procréer doivent s'engager à ne pas donner d'ovules (ovules, ovocytes) à des fins de procréation assistée pendant toute la durée de l'essai et jusqu'à 6 mois après le dernier traitement.</li> <li>16. Les hommes doivent accepter de ne pas donner de sperme pendant l'essai et pendant les 6 mois suivant la dernière dose de traitement.</li> <li>17. Comme le recommandent les référentiels français actuels, une radiothérapie pour les voies de thoracocentèse (3 x 7Gy) est réalisée pour les patients ayant subi une thoracocentèse ou une thoracoscopie dans les deux mois précédant l'inclusion, avec un intervalle fermement recommandé entre la procédure de thoracoscopie (l'ablation des drains) et l'irradiation ne dépassant pas 42 jours. Un intervalle de 7 jours entre la fin de la radiothérapie et le début du traitement doit être respecté.</li> </ol>
Critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ECOG PS&gt;2.</li> <li>2. Traitement antérieur du cancer, y compris chimiothérapie ou immunothérapie avec anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA4 ou tout autre anticorps inhibiteur de point de contrôle immunitaire.</li> <li>3. Épanchement pleural comme seule anomalie radiologique sans épaissement</li> </ol>

pleural mesurable ni hypertrophie des ganglions médiastinaux.

4. Mésothéliome péritonéal, péricardique ou de la tunique vaginale du testicule.
5. Diagnostic antérieur d'adénocarcinome de n'importe quel site anatomique au cours des 3 années précédentes, à l'exception d'antécédents d'adénocarcinome de la prostate au cours des 3 années précédentes ; si cancer de la prostate localisé, avec des facteurs de bon pronostic selon la classification de d'Amico (<T2a, score de Gleason  $\leq 6$  et PSA  $\leq 10$  ng/ml), à condition qu'ils aient été traités selon une modalité curative (chirurgie ou radiothérapie, en l'absence de toute chimiothérapie). Cancer antérieur ou actif au cours des 5 dernières années (à l'exception d'un carcinome in situ du col de l'utérus traité, ou d'un cancer basocellulaire de la peau traité ou non).
6. Epanchement pleural non contrôlé nécessitant des ponctions pleurales évacuatrices fréquentes (nécessitant une pleurodèse par thoracoscopie avant inclusion).
7. Métastases cérébrales symptomatiques non traitées (sans radiothérapie cérébrale in toto ou radiothérapie cérébrale ablative stéréotaxique préalable ou sans résection chirurgicale). Un délai d'au moins 2 semaines entre la fin de la radiothérapie et le début du traitement par immunochimiothérapie doit être respecté. Les métastases cérébrales asymptomatiques ne nécessitant pas de corticothérapie supérieure à 10 mg de prednisone par jour (ou équivalent) ou de perfusions de mannitol sont autorisées.
8. Radiothérapie nécessaire au début du traitement de la tumeur, à l'exception de la radiothérapie palliative osseuse sur une métastase douloureuse ou compressive, ou de la radiothérapie sur les trajets de drain ou ponction thoraciques.
9. Antécédents d'immunodéficience primaire, de transplantation d'organe nécessitant un traitement immunosuppresseur, de prise de tout médicament immunosuppresseur dans les 28 jours précédant la date de randomisation, ou antécédents de toxicité sévère (grade 3/4) par mécanisme immunitaire lié à un autre traitement d'immunothérapie pour n'importe quel type de maladie.
10. Traitement systémique par corticothérapie à une dose supérieure à 10 mg de prednisone par jour (ou équivalent), dans les 14 jours précédant le début du traitement. Les corticostéroïdes inhalés, nasaux ou thématiques sont autorisés.
11. Antécédents de maladie auto-immune active nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique, y compris, mais sans s'y limiter, polyarthrite rhumatoïde, myasthénie, hépatite auto-immune, lupus systémique, granulomatose de Wegener, thrombose vasculaire associée au syndrome des anti-phospholipides, syndrome de Sjögren avec maladie pulmonaire interstitielle, syndrome de Guillain-Barré récent au cours des 15 dernières années, sclérose en plaques, vascularite ou glomérulonéphrite.  
Patients atteints de diabète de type I, d'hypothyroïdie, d'une maladie cutanée immunitaire (vitiligo, psoriasis, alopecie) ou d'une polyarthrite rhumatoïde bénigne ne nécessitant pas de traitement systémique immunosuppresseur ou plus de 10 mg de stéroïdes oraux par jour, ou syndrome sec bénin (Sjogren) sans maladie pulmonaire interstitielle, ou antécédents de syndrome de Guillain-Barré depuis plus de 15 ans, totalement réversible et sans séquelles, sans traitement immunosuppresseur systémique au cours des 20 dernières années, peuvent être inclus. Les patients atteints de la maladie de Graves et/ou de psoriasis ne nécessitant pas de traitement systémique au cours des deux dernières années avant la randomisation peuvent être inclus.
12. Maladie intestinale inflammatoire active (diverticulose, maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, maladie cœliaque) nécessitant un traitement systémique ou toute maladie intestinale chronique grave avec diarrhée incontrôlée.
13. Antécédents ou signes actuels d'infection locale ou systémique significative (grade CTCAE  $\geq 2$ ) (par exemple, cellulite, pneumonie, septicémie) nécessitant un traitement antibiotique systémique dans les 2 semaines précédant la première dose

du médicament à l'essai.

14. Infection active non contrôlée nécessitant un traitement, y compris une tuberculose active. Les antécédents de tuberculose pulmonaire primaire dans la jeunesse ne constituent 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.
15. Infection non contrôlée par le VIH, le VHB ou le VHC ; ou diagnostic d'immunodéficience liée à une infection chronique ou entraînant une telle infection.  
Remarques :
  - a. Les patients dont le VIH est connu et dont l'infection est contrôlée (charge virale indétectable et taux de CD4 supérieur à 350, soit spontanément, soit sous un régime antiviral stable) sont autorisés. Pour les patients dont l'infection par le VIH est contrôlée, la surveillance sera effectuée conformément aux pratiques locales.
  - b. Les patients atteints d'une hépatite B connue (HBsAg+) et dont l'infection est contrôlée (PCR de l'ADN du virus de l'hépatite B sérique inférieur à la limite de détection ET traitement antiviral de l'hépatite B) sont autorisés. Les patients dont l'infection est contrôlée doivent faire l'objet d'un contrôle périodique de l'ADN du VHB conformément aux pratiques locales et doivent rester sous traitement antiviral pendant au moins 6 mois après la dernière dose du médicament expérimental.
  - c. Les patients dont on sait qu'ils sont porteurs des anticorps du virus de l'hépatite C (HCV Ab+) et dont l'infection est contrôlée (ARN du HCV indétectable par PCR, soit spontanément, soit en réponse à un traitement anti-HCV antérieur réussi) sont autorisés à participer à l'étude.
  - d. Les patients atteints du VIH ou d'une hépatite doivent être examinés par un spécialiste qualifié (par exemple, un infectiologue ou un hépatologue) qui prend en charge cette maladie avant le début de l'essai et régulièrement pendant toute la durée de leur participation à l'essai.
16. Avoir reçu un vaccin vivant dans les 30 jours précédant le début prévu du traitement à l'étude (vaccin vivant ou vivant atténué ayant un potentiel de réplication). Si un patient a l'intention de recevoir un vaccin COVID-19 avant le début du médicament à l'étude, sa participation à l'étude doit être retardée d'au moins une semaine après toute vaccination COVID-19. Pendant la période de traitement, il est recommandé de retarder la vaccination COVID-19 jusqu'à ce que les patients reçoivent et tolèrent une dose régulière du médicament à l'étude. Une dose de vaccin ne doit pas être administrée moins de 48 heures avant ou après l'administration du médicament à l'étude. Les vaccins anti-SARS-CoV2 à ARNm et à vecteur adénovirus sont autorisés.
17. Affection générale grave telle qu'une insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, une arythmie cardiaque non contrôlée, une cardiopathie ischémique non contrôlée (angine instable ou antécédents d'infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents), des antécédents d'accident vasculaire cérébral au cours des 6 mois précédents, des antécédents de myocardite. Les patients ayant des antécédents cardiaques significatifs, même s'ils sont contrôlés, doivent avoir une FEVG >45 %.
18. TnT ou troponine I TnI >2xULN institutionnel au départ.  
Les patients dont les taux de TnT ou de TnI se situent entre >1 et 2xLSN peuvent être inclus si les taux répétés dans les 24 heures sont ≤1xULN. Si les taux de TnT ou de TnI sont >1 à 2xULN dans les 24 heures, le sujet peut subir une évaluation cardiaque et être inclus par l'investigateur sur la base du jugement médical cardiologique dans l'intérêt du patient.
19. Hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients.
20. Maladie interstitielle pulmonaire modérée ou sévère préexistante, telle qu'évaluée

	<p>par le scanner diagnostic et diminution de la TLCO supérieure à 35 % par rapport aux valeurs normales théoriques liées à une telle maladie interstitielle.</p> <p>21. Incapacité à se conformer aux procédures d'étude et/ou de suivi telles qu'estimées par l'investigateur.</p> <p>22. Femmes enceintes ou allaitantes.</p> <p>23. Femmes susceptibles de procréer qui ne veulent pas bénéficier d'une contraception hautement efficace avant le début du traitement, pendant l'étude et pendant au moins 6 mois après la dernière dose. Les mesures contraceptives hautement efficaces comprennent :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Utilisation régulière d'une contraception hormonale combinée (contenant des œstrogènes et des progestatifs) (orale, intravaginale, transdermique) ou d'une contraception hormonale progestative (orale, injectable, implantable) associée à une inhibition de l'ovulation pendant au moins deux cycles menstruels avant l'inclusion ;</li> <li>Dispositif intra-utérin ; système intra-utérin de libération d'hormones ;</li> <li>Occlusion/ligature tubaire bilatérale ;</li> <li>Partenaire vasectomisé (à condition que le partenaire masculin vasectomisé soit le seul partenaire sexuel de la patiente et que le partenaire vasectomisé ait obtenu une évaluation médicale de la réussite chirurgicale de la procédure) ; et/ou</li> <li>Abstinence sexuelle†.</li> </ol> <p>Un test de grossesse et une contraception sont requis.  †L'abstinence sexuelle est considérée comme une méthode hautement efficace uniquement si elle est définie comme le fait de s'abstenir de tout rapport hétérosexuel pendant toute la période de risque associée aux médicaments de l'étude. La fiabilité de l'abstinence sexuelle doit être évaluée en fonction de la durée de l'essai clinique et du mode de vie habituel des patientes.</p>																		
Randomisation	<p>Randomisation 2:1 par minimisation avec une stratification par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histologie (épithélioïde vs non-épithélioïde [sarcomatoïde ou biphasique]).</li> <li>- Sexe (masculin vs féminin).</li> <li>- PS (0 vs 1).</li> </ul>																		
Plan de traitement	<table border="1" data-bbox="371 1406 1284 1729"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Voie</th> <th>Dose et fréquence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cemiplimab</td> <td>IV</td> <td>350 mg toutes les 3 semaines</td> </tr> <tr> <td>Fianlimab</td> <td>IV</td> <td>1600 mg toutes les 3 semaines</td> </tr> <tr> <td>Pemetrexed</td> <td>IV</td> <td>500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines</td> </tr> <tr> <td>Cisplatine</td> <td>IV</td> <td>75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines</td> </tr> <tr> <td>Carboplatine</td> <td>IV</td> <td>AUC=5 toutes les 3 semaines*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*nous recommandons une dose maximum de 800 mg</p> <p>Le traitement doit débuter dans les 7 jours après la randomisation.</p>	Traitement	Voie	Dose et fréquence	Cemiplimab	IV	350 mg toutes les 3 semaines	Fianlimab	IV	1600 mg toutes les 3 semaines	Pemetrexed	IV	500 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines	Cisplatine	IV	75 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines	Carboplatine	IV	AUC=5 toutes les 3 semaines*
Traitement	Voie	Dose et fréquence																	
Cemiplimab	IV	350 mg toutes les 3 semaines																	
Fianlimab	IV	1600 mg toutes les 3 semaines																	
Pemetrexed	IV	500 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines																	
Cisplatine	IV	75 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines																	
Carboplatine	IV	AUC=5 toutes les 3 semaines*																	
Examens à réaliser	Voir tableau 1.																		
Évènements indésirables	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.																		

	<p>Les hospitalisations suivantes ne sont pas considérées comme un EIG :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hospitalisation de moins de 24h.</li> <li>- Hospitalisation programmée requise par le protocole (administration des traitements, évaluation tumorale...).</li> <li>- 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.</li> <li>- Hospitalisation pour des examens de routine.</li> <li>- 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...).</li> </ul> <p>Les EIG sont à notifier sur la période à partir de la signature du consentement jusqu'à 90 jours après le dernier traitement à l'étude à l'exception des événements 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).</p>
Arrêt du traitement	<p>Le traitement doit être arrêté pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- À la demande du patient.</li> <li>- Événement indésirable inacceptable ou échec à tolérer le traitement.</li> <li>- Progression selon les critères RECIST 1.1.</li> <li>- Progression clinique déterminée par l'investigateur en l'absence de progression radiographique.</li> <li>- Grossesse ou allaitement.</li> <li>- 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.</li> <li>- Patient perdu de vue.</li> <li>- Décès.</li> <li>- Fin de l'étude par le promoteur.</li> </ul>
BIO-IFCT-2402	<p><b><u>Prélèvements tissulaires</u></b></p> <p>Les biopsies réalisées au moment du diagnostic seront envoyées directement à Méso-path selon les recommandations françaises.</p> <p>Une collection de tissus congelés à partir de biopsies chirurgicales par thoracoscopie (au moment du diagnostic initial du mésothéliome pleural) sera réalisée par le promoteur (IFCT).</p> <p><b><u>Prélèvements sanguins</u></b></p> <p>Des échantillons sanguins seront prélevés à la randomisation, à 24 semaines, 3 mois après la fin de la chimiothérapie (pendant la maintenance par immunothérapie), un an après l'inclusion, à progression. Deux tubes cell-free DNA de 10ml seront prélevés à chaque point de prélèvement.</p>
Centres	<p>Environ 40 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 ni approbation documentée de l'IFCT voire, si nécessaire, après approbation d'une modification substantielle par CTIS.</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 (25 ans).</p>
Rapport final et publication	L'étude fera l'objet d'un rapport final et de publications (objectif ESMO 2028).

Tableau 1

	Evaluation pré-traitement	Période de traitement				Visite de suivi
		Avant chaque J1	Toutes les 6 semaines jusqu'à 24 semaines puis toutes les 9 semaines	Si cliniquement indiqué	Fin de traitement	
Consentement éclairé	X					
Examen clinique et antécédents	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>			X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
Hématologie <sup>3</sup>	X	X			X	X Si cliniquement indiqué
Biochimie	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>			X <sup>5</sup>	X <sup>5</sup> Si cliniquement indiqué
Test de grossesse	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué		X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
Radio du thorax	X					
Scanner thoracique et haut de l'abdomen avec injection de produit de contraste	X		X <sup>6</sup>		X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>
IRM ou scanner cérébral avec injection de produit de contraste	X		X <sup>6</sup> Si indiqué		X <sup>6</sup> Si indiqué	X <sup>7</sup> Si indiqué
Scintigraphie osseuse ou Pet-scan	X En cas de métastases osseuses connues ou de signes / symptômes suspects		X Si cliniquement indiqué		X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
ECG	X			X	X	X Si cliniquement indiqué
Questionnaire de qualité de vie (EORTC QLQ-C30/QLQ-LC29, LCSS-meso et EQ-5D)	X		X		X	
Echantillon sanguin	X		X <sup>8</sup>			
Tissu tumoral et lame HES disponible	X					
1 Taille, poids, PS, pression artérielle, fréquence cardiaque, signes et symptômes à l'inclusion, traitements concomitants.						
2 Poids, PS, pression artérielle, fréquence cardiaque, température, événements indésirables, traitements concomitants.						
3 NFS avec différentiel, plaquettes.						
4 Clairance de la créatinine selon MDRD, CKD-EPI, ASAT, ALAT, BILIRUBINE, PAL, LDH, tests d'hémostase sanguine, albumine, calcémie, CPK, troponine (laboratoire hospitalier), TSH, T4 si TSH anormale, cortisol, ACTH si cortisol anormal.						
5 Clairance de la créatinine selon cockcroft, MDRD de la formule CPK-EPI, ASAT, ALAT, BILIRUBINE, GAMMA-GT, PAL, LDH, tests d'hémostase sanguine, albumine, calcémie, phosphorémie, CPK, troponine (laboratoire hospitalier.) TSH, T4 si TSH anormale, cortisol, ACTH si cortisol anormal au dépistage. Le cortisol sera prélevé lors de la visite de suivi.						
6 Toutes les 6 semaines ± 7 jours à compter de la date de randomisation pendant 24 semaines, puis toutes les 9 semaines ± 7 jours jusqu'à progression. <b>Le calendrier des évaluations radiologiques doit être respecté, indépendamment des cycles de traitement.</b> Selon RECIST v1.1, les réponses (PR ou CR) doivent être confirmées par une nouvelle évaluation radiographique. L'analyse pour 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 évaluation prévue au protocole, selon ce qui est cliniquement indiqué.						
7 Les patients qui arrêtent le traitement pour des raisons autres que la progression de la maladie continueront de remplir les questionnaires EQ-5D-5L and LCSS-meso et de réaliser les examens radiographiques toutes les 9 semaines ± 7 jours jusqu'à la progression de la maladie ou traitement ultérieur.						
8 Semaine 24, après 3 mois de maintenance par immunothérapie, puis à 1 an de randomisation et à la progression.						