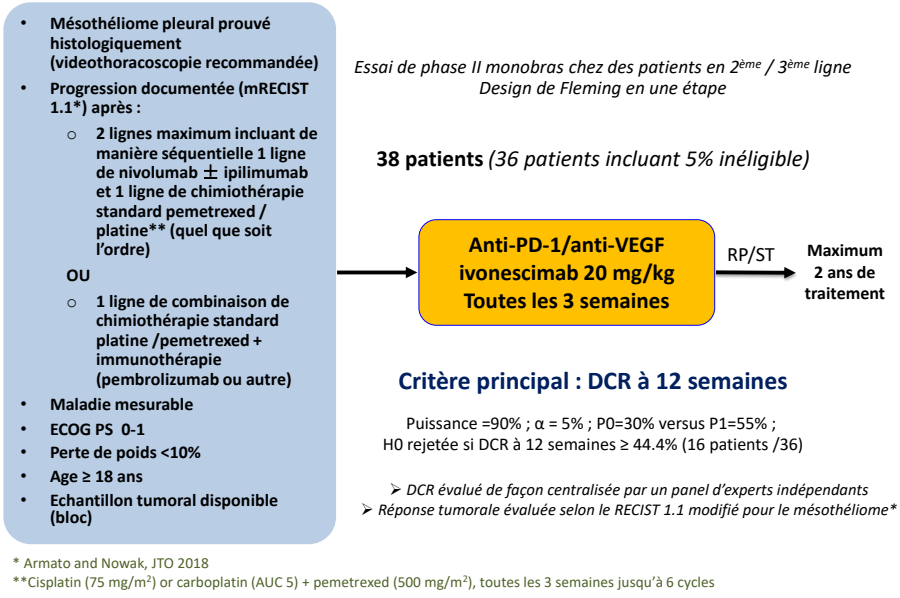
Code	IFCT-2403 Bi-MAPS
N° EU CT	2024-519052-82-00
Investigateur Coordonnateur	Pr Arnaud SCHERPEREEL Service de Pneumologie et d'Oncologie Thoracique CHU de Lille Institut Cœur Poumon Boulevard du Pr Jules Leclercq 59037 LILLE
Investigateur Coordonnateur associé	Dr Elvire PONS-TOSTIVINT Service d'oncologie médicale CHU de Nantes-Hôpital Laennec Boulevard Jacques Monod 44093 NANTES CEDEX 01
Promoteur et Opérations Cliniques	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS
Titre	**Évaluation de l'ivonescimab comme traitement de recours chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural récidivant, précédemment traités par immunothérapie et chimiothérapie standard**
Rationnel	Le mésothéliome pleural est une tumeur assez rare (incidence ~3000 nouveaux cas/an aux Etats-Unis, ~1000 cas/an en France) mais toujours en augmentation dans le monde, en particulier chez les femmes généralement due à une exposition antérieure à l'amiante (professionnelle, domestique et/ou environnementale). Son pronostic global est mauvais (médiane de survie globale, mOS ~13 mois avec une chimiothérapie standard de première ligne), sans traitement curatif validé à ce jour. Les patients présentant des sous-types pathologiques non épithélioïdes (sarcomatoïdes ou mixtes/biphasiques) ont le plus mauvais pronostic (mOS = 6-9mois). Il n'existe pas de traitement standard validé au-delà de la première ligne, la chimiothérapie habituelle (gemcitabine ou vinorelbine) donnant généralement de très mauvais résultats (taux de réponse 0-6% dans la littérature), même si les anticorps anti-PD-1/PD-L1 ± anti-CTLA-4 ont également donné des résultats prometteurs dans ce contexte, dans des essais de phase II et III. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité de l'anticorps bispécifique anti-PD-1/anti-VEGF ivonescimab en tant que traitement de recours de 2e ou 3e ligne chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural non résécable précédemment traités par chimiothérapie standard (platine + pemetrexed) et immunothérapie (nivolumab ± ipilimumab, pembrolizumab ou autre médicament expérimental) de manière séquentielle (quel que soit l'ordre) ou combinée.
Objectifs	**<u>Objectif principal</u>** Evaluer l'efficacité d'un anticorps bispécifique anti-VEGF/anti-PD-1 l'ivonescimab en 2ème ou 3ème ligne de traitement chez des patients présentant un mésothéliome pleural récidivant **<u>Objectifs secondaires</u>** • Tolérance du traitement • Activité du traitement **<u>Objectifs exploratoires</u>** • Qualité de vie des patients • Comparaison de la stadification des mésothéliomes pleuraux pour chaque patient, en particulier les descripteurs T, selon la 8ème classification TNM actuelle (Nowak et tous, J Thorac Oncol. 2016) par rapport à la 9ème édition à venir (Gill et tous, J Thorac Oncol. 2024).

	• Identification de biomarqueurs permettant de prédire la réponse à l'immunothérapie / ivonescimab et le pronostic, via des études biologiques corrélatives : ○ Matériel tumoral : évaluation de la proportion de différents composants tumoraux, de type épithélioïde ou de type sarcomatoïde au sein de chaque tumeur, afin de déterminer si elle peut prédire la réponse à l'immunothérapie / ivonescimab et le pronostic ; estimation de l'infiltration immunitaire et stromale ; identification et validation de signatures transcriptomiques ou de biomarqueurs pronostiques / prédictifs de la réponse à l'immunothérapie / ivonescimab. ○ Échantillons sanguins : analyse de l'ADNc ; évaluation des populations de cellules T, DC, NK, lymphocytes B et éosinophiles ; dosage de cytokines multiples, du VEGF soluble, du VEGF-R et de la Galectine-10.
Considérations statistiques	**<u>Plan d'analyse principal</u>** L'analyse du critère principal sera réalisée sur les patients éligibles. Le critère principal est le taux de contrôle de la maladie (DCR) à 12 semaines selon le RECIST modifié pour le mésothéliome mRECIST 1.1. Le DCR est défini comme la proportion de patients avec une maladie stable, en réponse partielle ou en réponse complète à 12 semaines évalué par le comité de revue indépendant. **<u>Détermination de la taille de l'échantillon</u>** Nous avons choisi pour notre hypothèse un objectif P1 DCR de 55%, pour tenir compte du fait que nous rechallengerons les patients avec de l'immunothérapie, et qu'ils pourraient avoir un DCR plus bas que les patients naïfs d'immunothérapie. Critère principal : DCR à 12 semaines Taille de l'échantillon : 38 patients (36 patients et 5% de patients inéligibles) basé sur le plan statistique ci-dessous : • Puissance = 90% ; α = 5% • P0 = 30% versus P1=55% • H0 rejetée si DCR à 12 semaines ≥ 44.4% (16 patients/36) **<u>Analyse intermédiaire planifiée</u>** Pas d'analyse intermédiaire planifiée.
Durée de l'étude	Durée d'inclusion : 18 mois Durée du suivi : 3 ans
Schéma	

Critères d'inclusion	1. Consentement éclairé signé. - Les patients doivent avoir signé et daté un formulaire de consentement éclairé écrit approuvé par un comité d'éthique 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 prise en charge standard du patient. - Les patients doivent être désireux et capables de se conformer aux visites prévues, au planning de traitement et aux tests de laboratoire. 2. Mésothéliome pleural histologiquement prouvé (pas de cytologie autorisée, biopsies par thoracoscopie recommandées) ; Note : la certification de la pathologie par le réseau national d'experts NETMESO/MESOPATH doit avoir été faite comme cela est déjà fait en routine en France par l'expert régional NETMESO (ou une certification nationale similaire si le patient a obtenu son diagnostic de mésothéliome en dehors de France.) 3. Progression documentée par tomodensitométrie avec injection d'iode selon RECIST 1.1 modifié pour le mésothéliome (mRECIST 1.1 ; épaississement pleural perpendiculaire à la paroi thoracique ou au médiastin de 7 mm ou plus, sur 2 positions, à trois 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 RECIST 1.1 pour les ganglions médiastinaux ou les lésions métastatiques, après un maximum de 2 lignes incluant l'immunothérapie par nivolumab ± ipilimumab, et la chimiothérapie standard pemetrexed/platine [avec (40% du total des patients maximum) ou sans bevacizumab], séquentiellement (quel que soit l'ordre de traitement), ou une première ligne combinant chimiotherapie standard + immunothérapie (pembrolizumab ou autre médicament expérimental, mais pas de traitement anti-angiogénique). Note : un traitement poursuivi au-delà de la progression de la maladie parce que le patient en a tiré un bénéfice clinique ne comptera pas comme une autre ligne (limité à une oligoprogression avec traitement (radiothérapie (stéréotaxique) / cryothérapie…). En revanche, la reprise d'une chimiothérapie avec un protocole identique après une interruption > 3 mois sera considérée comme une nouvelle ligne de traitement. 4. Maladie mesurable selon mRECIST 1.1 5. ECOG PS 0 ou 1 6. Perte de poids <10% dans les 3 mois précédant l'entrée dans l'étude 7. Âge ≥18 ans 8. Espérance de vie >3 mois 9. Échantillons pathologiques disponibles (au moins 10 lames des biopsies par thoracoscopie) pour des analyses centralisées de PD-L1, MTAP, immunohistochimie et NGS/ transcriptome, toutes les lames étant revues de manière centralisée par le panel français MESOPATH pour la certification histologique du mésothéliome. Si les tissus d'archives sont insuffisants ou indisponibles, le patient peut toujours être éligible après discussion avec l'IFCT. 10. Fonctions biologiques adéquates : Clairance de la créatinine ≥45 ml/min (Cockroft ou MDRD ou CKD-epi) ; neutrophiles≥1500/mm3 ; plaquettes ≥100 000/mm3 ; hémoglobine ≥9 g/dL ; ASAT et ALAT <3 x LNS et bilirubine totale <2 x LNS (les patients présentant des métastases hépatiques ou un syndrome de Gilbert doivent avoir des ASAT et ALAT ≤5 x LNS et une bilirubine totale de base ≤2 x LNS), protéines urinaires <2+ ou quantification des protéines urinaires sur 24 heures <1,0 g, taux de prothrombine (TP) ou (INR) ≤1,5 x LSN, et temps de prothrombine partielle (TTP) ou temps de thromboplastine partielle activée (TCA) ≤1,5 × LSN (sauf si les anomalies ne sont pas liées à une coagulopathie ou sont secondaires à une coagulation prophylactique). 11. Les femmes en âge de procréer et sexuellement actives doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace dans les 28 jours précédant la première dose et pendant les 6 mois suivant la dernière dose de traitement. Les femmes doivent avoir un test de grossesse sérique ou urinaire négatif (sensibilité minimale de 25 UI/L ou unités équivalentes de HCG) dans les 24 heures précédant le début de la prise du médicament à l'étude.

	12. Pour les sujets masculins sexuellement actifs avec une partenaire en âge de procréer, une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant la dernière dose. 13. Patient bénéficiant d'une couverture par une assurance maladie nationale. 14. Période de latence : 21 jours à compter de la dernière dose de traitement.
Critères d'exclusion	1. ECOG PS>1. 2. Traitement antérieur du mésothéliome pleural par plus de 2 lignes de traitement systémique, et/ou par bevacizumab (ou un autre médicament anti-angiogénique/ anti-VEGF), sauf s'il est associé à une chimiothérapie pemetrexed / platine (schéma validé par les lignes directrices de l'ASCO, du NCCN et de l'ESMO) avec un maximum de 40% du total des patients recrutés (n=15). 3. Suspicion de maladie hyperprogressive ou de progression tumorale rapide lors d'un traitement par immunothérapie précédent (c'est-à-dire maladie progressive dans les 9 semaines suivant le traitement par nivolumab ± ipilimumab ou immunothérapie alternative, à partir du C1J1 ou de la randomisation en cas d'immunothérapie expérimentale précédente). 4. Épanchement pleural comme seule anomalie radiologique sans épaississement pleural mesurable ni hypertrophie des ganglions médiastinaux. 5. Mésothéliome péritonéal, péricardique ou de la tunique vaginale du testicule, sans atteinte pleurale au moment du diagnostic. 6. 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 ; si cancer de la prostate localisé, avec des facteurs de bon pronostic selon la classification de d'Amico (<T2a, score de Gleason ≤6 et PSA ≤10 ng/ml), et à condition qu'il ait été traité selon une modalité curative (chirurgie ou radiothérapie, en l'absence de toute chimiothérapie). 7. Antécédent de cancer au cours des 3 dernières années ou cancer actif (à l'exception d'un carcinome in situ du col de l'utérus déjà traité, ou d'un cancer basocellulaire de la peau, traité ou non). 8. Épanchement pleural non contrôlé malgré une pleurodèse antérieure (talc ou autre), nécessitant une thoracocentèse (par aspiration pleurale) plus souvent que tous les 21 jours. Toutefois, les patients ayant un cathéter pleural à demeure efficace sont éligibles. 9. 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 doit être respecté. Les métastases cérébrales asymptomatiques ne nécessitant pas de corticothérapie à une dose >10 mg de prednisone ou équivalent par jour ou de perfusions de mannitol sont autorisées. 10. Radiothérapie nécessaire au début du traitement, à l'exception de la radiothérapie palliative osseuse sur un site tumoral douloureux ou compressif (dans ce cas, les lésions cibles ne doivent pas être dans la zone irradiée). 11. 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 d'inclusion, ou antécédents de toxicité sévère (grade 3/4) par mécanisme immunitaire liée à un autre traitement d'immunothérapie pour n'importe quel type de maladie (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. Selon les recommandations nationales (FITC) et internationales, certaines toxicités immuno-induites sévères sont des critères d'exclusion absolues à la (ré)introduction d'anticorps anti-PD-L1 (atezolizumab) [exemple : pneumopathie, colite...]. En cas de doute, merci de contacter l'IFCT. 12. Traitement systémique par corticothérapie à une dose >10 mg de prednisone ou équivalent par jour, dans les 14 jours précédant le début du traitement. Les corticostéroïdes inhalés, nasaux ou topiques sont autorisés. 13. 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 au cours des 15 dernières années, sclérose en plaques, vascularite ou glomérulonéphrite. Les patients atteints de diabète de type I, d'hypothyroïdie, d'une maladie cutanée immunitaire (vitiligo, psoriasis, alopécie) ou d'une polyarthrite rhumatoïde bénigne ne nécessitant pas de traitement systémique immunosuppresseur ou plus de 10 mg par jour de corticoïdes oraux, ou syndrome de sicca bénin (Sjogren) sans maladie pulmonaire interstitielle, ou antécédents de syndrome de Guillain-Barre depuis plus de 15 ans, totalement réversible et sans séquelles, sans traitement immunosuppresseur systémique au cours des 20 dernières années, sont autorisés à être inclus. Les patients atteints de la maladie de Grave et/ou de psoriasis ne nécessitant pas de traitement systémique au cours des deux dernières années précédant l'inclusion ne sont pas exclus. 14. Maladie intestinale inflammatoire active (diverticulose, maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, maladie cœliaque) ou toute maladie intestinale chronique grave avec diarrhée incontrôlée. 15. Maladie interstitielle pulmonaire préexistante, modérée ou grave, évaluée par le scanner diagnostique et diminution de la TLCO de plus de 35 % par rapport aux valeurs normales théoriques liées à une telle maladie interstitielle (PID). 16. Interventions chirurgicales majeures ou traumatismes graves dans les 4 semaines précédant l'inclusion ou projets d'interventions chirurgicales majeures dans les 4 semaines suivant la première dose (selon la décision de l'investigateur). Interventions locales mineures (à l'exclusion du cathétérisme veineux central et de l'implantation d'un port) dans la semaine précédant l'inclusion. 17. Antécédents d'hémorragies ou de coagulopathies cliniquement significatives dans les 4 semaines précédant l'inclusion, y compris, mais sans s'y limiter : saignement gastro-intestinal ; hémoptysie (définie comme l'expectoration de ≥ 0,5 cuillère à café de sang frais ou de petits caillots sanguins), note : l'hémoptysie transitoire associée à une bronchoscopie diagnostique est autorisée ; saignement nasal / épistaxis (un écoulement nasal sanglant est autorisé). L'utilisation concomitante d'anticoagulants ou d'agents antiplaquettaires à dose prophylactique ou curative, à des fins thérapeutiques n'est pas autorisée si elle n'est pas stabilisée avant la randomisation. L'utilisation d'anticoagulants à dose curative est autorisée si le ratio international normalisé (INR) ou le temps de céphaline activée (TCA) sont dans les limites thérapeutiques conformément au standard médical du centre participant. 18. Hypertension actuelle avec une pression artérielle systolique ≥150 mmHg ou une pression artérielle diastolique ≥100 mmHg après un traitement antihypertenseur oral. 19. Antécédents de maladies majeures avant l'inclusion, en particulier : a. Angor instable, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive (classification de la New York Heart Association [NYHA] ≥ grade 2) ou maladie vasculaire (par exemple, anévrisme aortique avec risque de rupture) ayant nécessité une hospitalisation dans les 12 mois précédant l'inclusion, ou autre déficience cardiaque susceptible d'affecter l'évaluation de la sécurité du médicament à l'étude (par exemple, arythmie mal contrôlée, ischémie myocardique). Les patients ayant des antécédents cardiaques significatifs, même s'ils sont contrôlés, doivent avoir une FEVG > 45 %. b. Antécédents de varices œsophagiennes et gastriques, d'ulcères graves, de plaies qui ne guérissent pas, de fistules abdominales, d'abcès intra-abdominaux ou d'hémorragies gastro-intestinales aiguës dans les 6 mois précédant l'inclusion. c. Antécédents d'accident thromboembolique artériel, d'accident thromboembolique veineux de grade 3 ou plus tel que spécifié par le National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0, d'accident ischémique transitoire, d'accident vasculaire cérébral, de crise hypertensive ou d'encéphalopathie hypertensive dans les 6 mois précédant l'inclusion. d. Exacerbation aiguë d'une maladie pulmonaire obstructive chronique dans les 4 semaines précédant l'inclusion. e. Antécédents de perforation du tractus gastro-intestinal et/ou de fistule, antécédents d'obstruction gastro-intestinale (y compris obstruction intestinale incomplète nécessitant une alimentation parentérale), résection intestinale étendue (colectomie partielle ou résection étendue de l'intestin grêle) dans les 6 mois précédant l'inclusion.

	20. Imagerie réalisée au cours de la période de screening montrant que le patient présente : a. Preuve radiologiquement documentée d'une invasion des vaisseaux sanguins pulmonaires majeurs ou d'un encapsulage par le cancer. b. Des signes radiographiques de cavitation pulmonaire intra tumorale. 21. Infection active non contrôlée, y compris tuberculose active, hépatite virale aiguë connue B et C selon les tests sérologiques. Les patients présentant des séquelles sérologiques d'une hépatite virale guérie peuvent être inclus. Les antécédents de tuberculose pulmonaire primaire chez les jeunes ne constituent pas une contre-indication. Les antécédents de tuberculose ne constituent pas une contre-indication si le patient a été traité pendant au moins 6 mois par un traitement antibiotique antituberculeux. 22. Antécédents connus de test positif au VIH ou au SIDA, sans avoir reçu de thérapie antirétrovirale efficace au cours des 4 dernières semaines et présentant une charge virale VIH >200 copies/ml, indépendamment du nombre de lymphocytes T CD4+. 23. Vaccin vivant atténué reçu dans les 30 jours précédents ; les vaccins anti-SARS-CoV2 à vecteur ARNm et adénovirus sont autorisés. 24. Incapacité à se conformer à l'étude et/ou aux procédures de suivi, telle qu'estimée par l'investigateur référent. 25. Allergie ou hypersensibilité connue au traitement de l'étude ou à tout excipient. 26. Traitement concomitant avec un autre traitement expérimental ou participation à un autre essai clinique. 27. Patient faisant l'objet d'une protection juridique ou incapable d'exprimer sa volonté. 28. Antibiothérapie par voie orale ou IV (y compris antifongiques) dans la semaine précédant l'inclusion. Les patients recevant des antibiotiques prophylactiques (par exemple, pour la prévention des infections des voies urinaires ou d'exacerbations de la maladie pulmonaire obstructive chronique) sont éligibles.
Plan de traitement	Ivonescimab par voie intraveineuse 20 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à progression, toxicité inacceptable, retrait de consentement ou 2 ans maximum. Durée de la perfusion : 60 min.
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. 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 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 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).
Arrêt du traitement	Le traitement doit être arrêté pour les raisons suivantes : • À la demande du patient. • Événement 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.
BIO-IFCT-2403	**Prélèvements tissulaires** Les biopsies réalisées au moment du diagnostic seront collectées. Collecte de tissus congelés à partir de biopsies chirurgicales par thoracoscopie (au moment du diagnostic initial du mésothéliome pleural, ou de biopsies avant l'inclusion si les patients sont rebiopsiés). De même, de nouvelles biopsies tumorales au moment de la progression avec le médicament à l'étude sont encouragées (si elles sont nécessaires pour des raisons médicales) et utilisées pour la même analyse ancillaire. **Prélèvements sanguins** Des échantillons sanguins seront prélevés à l'inclusion, à la 1ère évaluation (12 semaines) et à la progression. Un tube cell-Free DNA de 10mL et 2 tubes EDTA de 10mL seront prélevé 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, après approbation d'une modification substantielle par CPP/ANSM. Des visites de monitoring seront organisées. Des audits ainsi que des inspections pourront également être organisés. En cas d'inspection, l'investigateur doit prévenir l'IFCT rapidement. L'investigateur doit s'assurer que les données sources sont exactes, lisibles, contemporaines, originales et attribuables au patient, que les données soient écrites à la main sur papier ou saisies électroniquement. Les documents de l'étude ainsi que les documents sources devront être archivés pour la durée maximale requise par la réglementation en vigueur (25 ans).
Rapport final et publication	L'étude fera l'objet d'un rapport final et de publications.

Tableau 1

	Évaluation pré-traitement*	PERIODE DE TRAITEMENT				Visite de suivi[10]
		J1 de chaque cycle	Toutes les 12 semaines[9]	Si cliniquement indiqué	Fin de traitement	
Consentement éclaire	X					
Antécédent et examen clinique	X[1]	X[7]			X[7]	X[7]
Hématologie[2]	X	X[8]			X[8]	X Si cliniquement indiqué
Biochimie[3]	X	X[8]			X[8]	X Si cliniquement indiqué
Coagulation[4]	X			X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
Test de grossesse	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué		X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
Analyse d'urine (bandelette)[5]	X	X		X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
Protéinurie des 24h	X (Si BU ≥2+)	X (Si BU ≥2+)				
ECG 12 dérivations	X			X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
Échographie cardiaque ou MUGA (FEVG)	X Si cliniquement indiqué			X	X Si cliniquement indiqué	
Imagerie cérébrale (scanner cérébral injecté ou IRM)	X		X Si cliniquement indiqué		X Si cliniquement indiqué	
Scanner TAP injecté	X		X		X	X[11]
TEP-scan ou scintigraphie osseuse	X En cas de métastases osseuses connues ou de signes / symptômes suspects		X Si cliniquement indiqué		X Si cliniquement indiqué	
Questionnaires EQ-5D-5L et LCSS	X		X		X	X[11]
Échantillon tumoral	X					
Échantillon sanguin	X		X (S12 uniquement)		X (Progression)	

* L'évaluation préalable au traitement doit être effectuée dans les 35 jours précédant l'inclusion, à l'exception de l'examen clinique, de l'hématologie, de la biochimie et de la coagulation qui doivent être effectués dans les 14 jours précédant l'inclusion.

1 Poids, taille, état de performance ECOG, tension artérielle, fréquence cardiaque, température, tabagisme et antécédents médicaux, signes et symptômes de base, médicaments concomitants, y compris les médicaments immunitaires concomitants ciblés (corticothérapie).

2 NFS, plaquettes.

3 Clairance de la créatinine selon Cockroft, MDRD ou CKD-epi), ALAT, ASAT, bilirubine totale, phosphatase alcaline, GGT, LDH, créatinine, albumine, Ca, Mg, Na, K, Cl, phosphate, bicarbonate, LDH, glucose, lipase, TSH, T4 libre si TSH anormale, troponine, créatine-kinase, protéine totale.

4 TP, TCA et INR.

5 Aspect, couleur, densité, pH, protéines, glucose, cétones, sang, nitrites, leucocytes.

6 Utilisation de la composante tomodensitométrique d'un TEP-scan : les scanners à modalité combinée, comme le TEP-FDG/CT, sont de plus en plus utilisés dans les soins courants. Actuellement, les parties CT à faible dose ou à correction d'atténuation d'un TEP-FDG/CT combinées sont d'une utilité limitée pour les évaluations d'efficacité et il est donc suggéré qu'elles ne remplacent pas les CT diagnostiques avec injection de produits de contraste pour les mesures RECIST. Toutefois, si un centre peut prouver et documenter que la tomodensitométrie réalisée dans le cadre d'une TEP-FDG/TDM est d'une qualité diagnostique identique à celle d'une tomodensitométrie diagnostique (avec contraste IV et oral), la partie tomodensitométrique de la TEP-FDG/TDM peut être utilisée pour les mesures RECIST 1.1. Il convient toutefois de noter que la partie TEP-FDG de la TDM introduit des données supplémentaires qui peuvent biaiser les résultats évalués par l'investigateur si elle n'est pas réalisée de manière systématique ou en série.

7 Poids, état de performance ECOG, tension artérielle, fréquence cardiaque, température, tabagisme, effets indésirables, médicaments concomitants, y compris immunitaires ciblés, médicaments concomitants (corticoïdes).

8 Prise de sang : dans les 3 jours précédant chaque dose.

9 Toutes les 12 semaines ± 7 jours à partir de la date d'inclusion jusqu'à progression de la maladie ou au maximum 2 ans. Après 2 ans, le calendrier des examens radiologiques est laissé à l'appréciation de l'investigateur.

Les évaluations radiologiques doivent être effectuées selon le calendrier prévu, indépendamment de tout retard dans les cycles de traitement.

Selon mRECIST v1.1, les réponses (PR ou CR) doivent être confirmées par une nouvelle évaluation radiologique. L'examen de confirmation de la réponse peut être effectué au plus tôt 4 semaines après la première réponse documentée et au plus tard lors de l'examen suivant prévu par le protocole, selon ce qui est cliniquement indiqué. Le RECIST immuno-modifié ne sera pas utilisé et le LCSS sera enregistré à chaque évaluation.

10 La première visite de suivi aura lieu 90 jours après la dernière dose (+/- 7 jours).
Les visites de suivi de survie auront lieu environ tous les 3 mois à partir de la première visite de suivi. Les visites de suivi de la survie peuvent être effectuées par téléphone ou en cabinet.
L'IFCT peut demander que des données de survie soient collectées en dehors de la fenêtre définie par le protocole. Au moment de cette demande, chaque patient sera contacté pour déterminer son statut de survie, à moins que le patient n'ait retiré son consentement.

11 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 et de réaliser des évaluations radiographiques toutes les 12 semaines ± 7 jours jusqu'à la progression de la maladie ou traitement ultérieur.