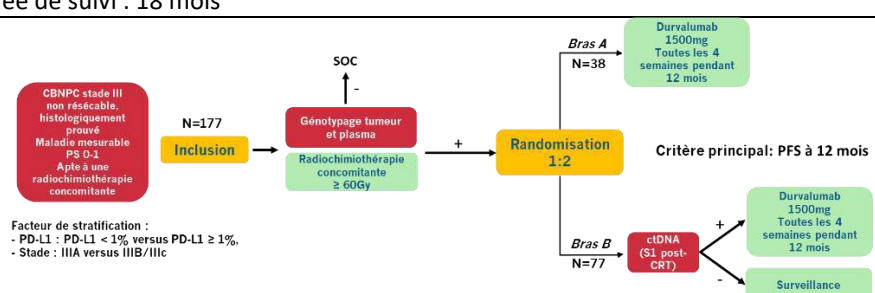


Code	IFCT-2501 IDEATION
N° EU CT	2025-522801-39-00
Investigateur Coordonnateur	Pr Etienne Giroux-Leprieur Service de Pneumologie et d'Oncologie Thoracique Institut du Cancer APHP. Université Paris-Saclay Hôpital Ambroise Paré 9 avenue Charles de Gaulle 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT
Investigateur Coordonnateur associé	Dr Benoit Roch Service de Pneumologie, Allergologie et Oncologie Thoracique CHU de Montpellier – Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 avenue Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER
Promoteur	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS
Coordination	Franck Morin IFCT 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS
Titre	Immunothérapie de consolidation guidée par l'ADN tumoral circulant chez des patients présentant un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules de stade III
Rationnel	Le traitement de référence du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) localement avancé (stade III) est une chimioradiothérapie (CRT) concomitante suivie d'une consolidation par durvalumab pendant 1 an. Cette stratégie est basée sur les résultats de l'étude PACIFIC, qui a comparé, de manière randomisée après la CRT, la supériorité du traitement par durvalumab à une dose de 1500 mg toutes les 4 semaines pendant 12 mois au placebo chez des patients atteints d'une maladie non progressive. Les critères principaux de PACIFIC étaient la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS). Cette étude s'est révélée positive et a montré un bénéfice en termes de survie sans progression et de survie globale. Cependant, moins de la moitié des patients (49%) ont reçu les 12 mois complets de durvalumab, un tiers des arrêts étant liés à la toxicité. De plus, la prescription du durvalumab dans ce contexte n'est actuellement guidée par aucun biomarqueur compagnon. En conséquence, la prescription systématique d'une immunothérapie de consolidation de 12 mois après la CRT, sans aucun critère de sélection, conduit à un possible surtraitement de patients dont la survie aurait été prolongée sans traitement supplémentaire. Ces patients sont exposés à un risque de toxicité élevé et grave au cours de l'immunothérapie. Il est donc essentiel d'adopter une approche plus individualisée dans la prescription de l'immunothérapie de consolidation après la CRT dans le CBNPC de stade III. Cela permettrait de s'assurer que le traitement le plus approprié est administré aux patients susceptibles d'en tirer un bénéfice clinique significatif, tout en minimisant l'exposition des autres patients à des toxicités potentiellement sévères. En outre, une telle approche contribuerait à protéger les systèmes de santé d'une charge économique inutile, en empêchant l'allocation de ressources à des traitements dont la valeur thérapeutique est limitée.
Objectifs	Objectif principal Evaluer l'efficacité d'une stratégie personnalisée d'immunothérapie de consolidation basée sur la maladie résiduelle minimale (MRD) post-CRT chez les patients présentant un CBNPC de stade III mesurée par la PFS à 12 mois à partir de la randomisation évaluée par un comité indépendant. Objectifs secondaires • Evaluer l'efficacité d'une stratégie personnalisée d'immunothérapie de consolidation basée sur la MRD post-CRT chez les patients présentant un CBNPC de stade III mesurée par la PFS et l'OS à partir de la randomisation évaluée par l'investigateur. • Evaluer la tolérance d'une stratégie personnalisée d'immunothérapie de consolidation basée sur la MRD post-CRT chez les patients présentant un CBNPC de stade III mesurée par l'incidence, la nature, la sévérité des événements indésirables selon la terminologie NCI CTCAE v6.0.

	• Evaluer la qualité de vie d'une stratégie personnalisée d'immunothérapie de consolidation basée sur la MRD post-CRT chez les patients présentant un CBNPC de stade III mesurée par les questionnaires QLQ-C30 LC29 et EQ-5D-5L
Considérations statistiques	Plan d'analyse principale L'analyse du critère principal d'efficacité sera effectuée chez tous les patients éligibles. Le critère d'évaluation principal est la PFS à 12 mois. Les bras ne seront pas comparés entre eux. La PFS est définie comme le temps écoulé entre la date de randomisation et la première date de progression documentée, telle que déterminée par une revue indépendante, 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. Les patients qui n'ont pas progressé ou qui ne sont pas décédés seront censurés à la date de leur dernière évaluation tumorale. Les patients qui n'ont pas eu d'évaluation tumorale dans le cadre de l'étude et qui ne sont pas décédés seront censurés à la date de leur randomisation. Détermination de la taille de l'échantillon Design non comparatif à deux bras : durvalumab en fonction du MRD (bras B) et durvalumab pour tous les patients (bras A). Randomisation 2 :1. - $H_0 = 45\%$, $H_1 = 60\%$, - H_0 sera rejetée avec 54.8% des patients avec une progression à 12 mois, - $\alpha=5\%$ (unilatéral) et une puissance de 82%. 73 patients devront être randomisés dans les bras B et 36 patients dans le bras A soit 109 patients. 115 patients devront être randomisés pour tenir compte de 5% de patients potentiellement inéligibles (77 dans le bras B et 38 dans le bras A) On considère que : - 15% des patients inclus seront en progression après la CRT, - 20% des patients inclus n'auront pas d'anomalie moléculaire pré-CRT. Un total de 177 patients devra être inclus. Analyses intermédiaires planifiées Une analyse intermédiaire sera réalisée après l'inclusion de 36 patients dans le bras B. Une PFS à 6 mois égale ou inférieure à 55 % (H_0) sera considérée comme inacceptable. Le calcul repose sur les hypothèses suivantes : $H_0 : P_0 = 55\%$; $H_1 : P_1 = 70\%$. Si 21 patients ou moins sur les 36 n'ont pas progressé, l'hypothèse nulle ne pourra pas être rejetée et le recrutement des patients sera arrêté. Si 22 patients ou plus (soit 61,1 %) n'ont pas progressé, 37 patients supplémentaires seront inclus dans l'étude.
Durée de l'étude	Durée d'inclusion : 3 ans Durée de suivi : 18 mois
Schéma	 Facteur de stratification : - PD-L1 : PD-L1 < 1% versus PD-L1 ≥ 1%. - Stade : IIIA versus IIIB/IIIC
Considérations éthiques	L'étude sera menée en veillant à la conformité avec : • la Déclaration d'Helsinki et ; • les bonnes pratiques cliniques (BPC) ; • les lois, réglementations et exigences applicables ; • le protocole d'étude ; Les risques liés au traitement par durvalumab sont bien connus et sont décrits dans le résumé des caractéristiques du produit. Nous émettons l'hypothèse d'une survie sans progression non inférieure à un an chez les patients bénéficiant d'une stratégie personnalisée d'immunothérapie de consolidation fondée sur l'évaluation de la MRD après CRT dans le CBNPC de stade III. Une analyse intermédiaire avec règles d'arrêt est prévue après le recrutement de 36 patients randomisés dans le bras B. Compte tenu des mesures prises pour minimiser les risques pour les participants à cette étude, les risques potentiels identifiés sont justifiés par les bénéfices attendus pour les participants.

	D'autre part, afin de s'assurer que les bénéfices et les risques pour les patients participant à l'étude restent acceptables, un Comité Indépendant de Surveillance des Données (IDMC) assurera la supervision générale de l'étude. L'IDMC fournira des conseils au promoteur concernant les mesures qu'il juge nécessaires pour assurer la protection des patients. L'IDMC sera chargé d'évaluer ces mesures en tenant compte du profil risque/bénéfice acceptable des traitements en surveillant les données de sécurité des patients participant à l'étude.
Critères d'inclusion	1. Les patients doivent avoir signé et daté un formulaire de consentement éclairé écrit approuvé par le CPP conformément aux directives réglementaires. Ce consentement doit être obtenu avant la réalisation de toute procédure liée au protocole qui ne fait pas partie des soins standard prodigués au patient. Les patients doivent être désireux et capables de se conformer aux visites prévues, au plan de traitement et aux tests de laboratoire. 2. Âge ≥ 18 ans. 3. Statut de performance ECOG de 0 ou 1. 4. CBNPC localement avancé de stade III non résécable et histologiquement prouvé. 5. Échantillon de tissu tumoral du diagnostic disponible pour une analyse de biologie moléculaire. 6. Tumeur mesurable selon RECIST 1.1. 7. Patient éligible pour une CRT curative concomitante avec autorisation d'une chimiothérapie d'induction avant le début de la CRT. La dose minimale de radiothérapie est de 60 Gy sur 95 % des volumes tumoraux. 8. VEMS $\geq 40\%$ de la valeur théorique et PaO₂ ≥ 60 mmHg. 9. Critères hématologiques : neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$ et plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$, Hémoglobine ≥ 9 g/dL. 10. Clairance de la créatinine (selon la méthode standard de l'institution) ≥ 45 mL/min. 11. Pour les femmes en âge de 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 la C1J1. 12. Les femmes en âge de procréer doivent rester abstinentes (s'abstenir de rapports hétérosexuels) ou utiliser des méthodes contraceptives dont le taux d'échec est $< 1\%$ par an pendant la période de traitement et pendant au moins 7 mois après la dernière dose du médicament de l'étude. Les femmes doivent s'abstenir de faire un don d'ovules pendant cette même période. Une femme est considérée comme étant en âge de 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). Parmi les méthodes contraceptives dont le taux d'échec est $< 1\%$ par an, on peut citer la ligature bilatérale des trompes, la stérilisation masculine, l'utilisation correcte de contraceptifs hormonaux inhibant 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 habituel du patient. L'abstinence périodique (par exemple les méthodes calendaires, d'ovulation, symptothermiques ou de post-ovulation) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptables. 13. Les hommes ayant une partenaire féminine en âge de procréer ou une partenaire enceinte doivent rester abstinentes ou utiliser un préservatif pendant la période de traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière dose du traitement à l'étude afin d'éviter d'exposer l'embryon. Les hommes doivent s'abstenir de donner leur 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 habituel du patient. L'abstinence périodique (par exemple, les méthodes calendaires, d'ovulation, symptothermiques ou de post-ovulation) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptables. 14. Le patient bénéficie d'une couverture nationale d'assurance maladie.
Critères de non-inclusion	1. Mutation activatrice connue de l'EGFR (délétion LREA dans l'exon 19, mutations L858R ou L861X dans l'exon 21, mutation G719A/S dans l'exon 18, insertion de l'exon 20) ou insertion de l'exon 20 de HER2 (mutation cfDNA tissulaire ou plasmatique). 2. Réarrangement connu des gènes ALK, ROS1, évalué par immunohistochimie, FISH ou séquençage NGS (ADN ou ARN) par le laboratoire local de génétique et/ou de pathologie.

	3. CRT séquentielle, définie comme le début de l'irradiation thoracique après l'administration de la troisième cure de chimiothérapie. 4. Atteinte pleurale ou lésions tumorales extra-thoraciques. 5. Comorbidité contre-indiquant la CRT. 6. Lésions significatives de pneumopathie interstitielle au scanner thoracique ou pneumopathie interstitielle prouvée. 7. Antécédents de cancer au cours des 3 dernières années ou cancer actif (à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau et du carcinome in situ du col de l'utérus). 8. Radiothérapie thoracique antérieure. 9. Chimiothérapie antérieure au cours des 3 dernières années. 10. Femme enceinte ou allaitante. 11. Patient sous protection juridique. 12. Patient incapable de se conformer au calendrier et procédures de l'essai. 13. Corticothérapie systémique > 10 mg/jour de prednisone ou équivalent et traitement immunosuppresseur (à l'exception d'un traitement de supplémentation par hydrocortisone). 14. Antécédents de maladie auto-immune, à l'exception de : Hypothyroïdie substituée stable Diabète de type 1 équilibré Vitiligo, psoriasis, lichen, sans atteinte extra-dermatologique 15. Antécédents de traitement anticancéreux avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire.						
Critères de randomisation	1. Patient sans progression immédiate après CRT. 2. Patient ayant un profil CAPP-Seq complet établi sur le tissu tumoral et/ou l'ADNct avant la CRT. 3. PS 0-1. 4. Patient ne présentant pas de contre-indication à l'immunothérapie. 5. CRT terminée avec une dose totale d'au moins 60 Gy sur 95 % des volumes tumoraux et avec au moins deux cycles de chimiothérapie concomitante. En pratique, une analyse de l'ADNct sera effectuée à la fin de la CRT (jusqu'à +J7), sur la base du panel tumor-informed. Les patients présentant une anomalie moléculaire détectée à l'inclusion et dont la maladie n'a pas progressé après la fin de la CRT à une dose totale d'au moins 60 Gy et au moins deux cycles de chimiothérapie concomitante, seront alors randomisés entre deux bras : le bras contrôle (durvalumab pendant 12 mois) et le bras expérimental. Dans ce dernier, les patients avec MRD recevront du durvalumab (1500 mg toutes les 4 semaines pendant 12 mois), et les patients sans MRD seront suivis sans traitement de consolidation. Les résultats de l'analyse de l'ADNct seront disponibles dans les 4 semaines suivant la réception des échantillons.						
Randomisation	Randomisation 2:1 avec une stratification : Expression de PDL-1 < 1% versus ≥ 1% Stade au diagnostic : IIIA versus IIIB/IIIC						
Plan de traitement	<table><tr><td>Traitement</td><td>Voie</td><td>Dose et fréquence</td></tr><tr><td>Durvalumab</td><td>IV</td><td>1500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à progression, ou toxicité inacceptable ou retrait de consentement ou un an.</td></tr></table> Le traitement doit débuter dans les 7 jours suivant la randomisation. Il doit être débuté dès que possible et dans les 42 jours après la fin de la CRT concomitante.	Traitement	Voie	Dose et fréquence	Durvalumab	IV	1500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à progression, ou toxicité inacceptable ou retrait de consentement ou un an.
Traitement	Voie	Dose et fréquence					
Durvalumab	IV	1500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à progression, ou toxicité inacceptable ou retrait de consentement ou un an.					
Examens à réaliser	Voir tableau 1.						
Evènements 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 EIGs sont à notifier pendant la période à partir de la date de 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 EIGs 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 : - A 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-2501	<u>Prélèvements tissulaires</u> Les biopsies réalisées au moment du diagnostic seront collectées (obligatoire) : un bloc FFPE ou 5 coupes de 4 µm. Si elles sont disponibles, les biopsies réalisées lors de la progression seront collectées. <u>Prélèvements sanguins</u> Les échantillons sanguins seront collectés à quatre temps différents : - À l'inclusion (avant CRT) : 3 tubes cell-free DNA de 10 mL + 1 tube EDTA de 10 mL. - À la randomisation (après CRT) : 3 tubes cell-free DNA de 10 mL. - À la fin de l'immunothérapie de consolidation ou 12 mois après la fin de la CRT : 1 tube cell-free DNA de 10 mL. - À la progression (le cas échéant) : 1 tube cell-free DNA de 10 mL.
Centres	Environ 30 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 et/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 dans les meilleurs délais. L'investigateur doit s'assurer que les données sources sont exactes, lisibles, contemporaines, originales et attribuables au patient, que les données soient manuscrites 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 – Examens à réaliser

	Inclusion	Randomisation	Avant chaque injection de durvalumab pour les patients en cours de traitement	Toutes les 8 semaines jusqu'à 12 mois puis toutes les 12 semaines pour les patients sous surveillance	Toutes les 8 semaines jusqu'à 12 mois puis toutes les 12 semaines
Consentement éclairé	X				
Antécédents et examen clinique	X ¹	X ²	X ²	X ²	
Hématologie ³	X	X	X		
Biochimie	X ⁴	X ⁴	X ⁵		
Sérologie	X ⁶				
Test de grossesse	X Si cliniquement indiqué		X Si cliniquement indiqué		
Scanner thoracique et abdominal avec injection de produit de contraste	X	X			X ⁷
IRM ou scanner cérébral avec injection de produit de contraste	X	X			X ⁷
PET scan	X				X Si cliniquement indiqué
ECG	X	X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué	
Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche : MUGA ou échographie cardiaque	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué	
Questionnaires de qualité de vie (EQ-5D-5L and QLQC30-LC29)	X	X			X
Echantillons sanguins ⁸	X	X	X 12 mois après la fin de la CRT	X 12 mois après la fin de la CRT	X A progression
Tissus tumoral et lame H&E disponible	X				X A progression

1 Taille, poids, Performance Status ECOG, tension artérielle, fréquence cardiaque, température, tabagisme, signes et symptômes, traitement concomitant (corticothérapie).

2 Poids, Performance Status ECOG, tension artérielle, fréquence cardiaque, température, événements indésirables, traitement concomitant (corticothérapie).

3 NFS, plaquettes.

4 ALAT, ASAT, bilirubine totale, phosphatase alcaline, créatinine, albumine, Ca, Mg, Na, K, lipase, LDH, glucose à jeun, tests de la fonction thyroïdienne incluant TSH et T4 libre si TSH anormale, créatine-kinase (CPK), CRP, BU.

5 ALAT, ASAT, bilirubine totale, phosphatase alcaline, créatinine, albumine, Ca, Mg, Na, K, lipase, LDH, glucose à jeun, tests de la fonction thyroïdienne incluant TSH et T4 si TSH anormale.

6 tests VIH, hépatite B et hépatite C.

7 Toutes les 8 semaines ± 7 jours à partir de la date de randomisation pendant 12 mois puis toutes les 12 semaines ± 7 jours jusqu'à progression.

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 patients qui arrêtent le traitement pour une raison autre que la progression de la maladie devront continuer à réaliser les évaluations radiographiques et à compléter les questionnaires jusqu'à progression ou traitement ultérieur.

8 Avant CRT : 3 tubes DNA-BCT et 1 tube EDTA ; randomisation : 3 tubes DNA-BCT, après CRT (12 mois après et progression) : 1 tube DNA-BCT.