SYNOPSIS

Code	IFCT-2502
N° EU CT	2025-522790-10-00
Investigateur Coordonnateur	Dr Boris DUCHEMANN Service d'oncologie médicale et Thoracique Hôpital Avicenne 125 route de Stalingrad 93009 BOBIGNY CEDEX
Investigateur Coordonnateur associé	Pr Jacques CADRANEL Université Paris-Sorbonne Service de pneumologie et d'oncologie thoracique Hôpital Tenon 4 rue de la Chine 75020 PARIS
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
Financement	IFCT
Titre	Essai de phase II évaluant le traitement de 1ère et de 2ème ligne des patients présentant un Cancer du Poumon Non à Petites Cellules de stade avancé et une Pneumopathie Interstitielle Diffuse
Rationnel	Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Les progrès thérapeutiques récents comprennent les thérapies ciblées et plus récemment l'immunothérapie avec un impact massif sur la survie dans le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBPNC) de stade avancé. Néanmoins, une grande partie des patients a été exclue de ces essais cliniques en raison du risque de toxicité, notamment les patients atteints de maladies auto-immunes et de fibrose pulmonaire interstitielle. Les pathologies interstitielles pulmonaires (PID) sont étroitement liées au cancer bronchique en tant que complications ou comorbidités à prendre en compte dans le traitement. La prévalence des pneumopathies interstitielles est de l'ordre de $100/10^6$ habitants. Les patients atteints de maladies interstitielles, en particulier les maladies interstitielles idiopathiques, ont une probabilité accrue de développer un cancer bronchique, avec un pronostic plus sombre et un grand nombre de décès liés au cancer, mais aussi liés à l'exacerbation des maladies interstitielles ou à la toxicité pulmonaire des traitements. Des Discussions Multidisciplinaires nationales ont été mises en place (DMD CAPID) et permettent d'avoir un avis de la part d'experts de 3 spécialités sur le diagnostic et la prise en charge de ces patients. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du carboplatine, paclitaxel ± bevacizumab en 1ère ligne de traitement et d'évaluer la toxicité pulmonaire de l'immunothérapie (anti-PD(L)-1) en 2ème ligne.
Objectifs	**Objectifs principaux** • 1ère ligne : évaluer l'efficacité du carboplatine, paclitaxel hebdomadaire ± bevacizumab mesurée par le taux de contrôle de la maladie à 8 semaines déterminé par les investigateurs. • 2ème ligne : évaluer la toxicité pulmonaire de l'immunothérapie (anti-PD(L)-1) dans les deux bras mesurée par l'aggravation respiratoire liée au traitement entraînant l'arrêt de celui-ci au cours des 6 premiers mois.

Objectifs secondaires

Objectifs	Critères
Evaluation de l'efficacité des traitements	• Survie sans progression (PFS) • Durée de réponse • Survie globale (OS) • Meilleure réponse • Taux de contrôle de la maladie à 8 semaines évalué par la revue indépendante (1ère ligne) et par les investigateurs (2ème ligne)
Evaluation de l'efficacité des traitements en fonction de la présentation scanographique et de la sévérité de la PID	PFS, OS, durée de réponse et taux de réponse objective (ORR) en fonction de la présentation scanographique de la PID (revue centralisée) et de la sévérité (CV/DLCO).
Impact des traitements anti-fibrosants sur l'efficacité et l'évolution respiratoire	Efficacité (PFS, durée de réponse, OS, meilleure réponse) et évolution respiratoire (nombre d'exacerbation de la PID) avec ou sans traitement anti-fibrosants.
Evaluation de la qualité de vie	Etat de santé général évalué par le questionnaire FACT-L.
Evaluation de la tolérance des traitements	Incidence, nature et sévérité des évènements indésirables gradés selon le NCI CTCAE version 6.0.
Toxicités à médiation immunitaire (deuxième ligne uniquement)	Incidence, nature et sévérité des évènements indésirables à médiation immunitaire gradés selon le NCI CTCAE version 6.0.

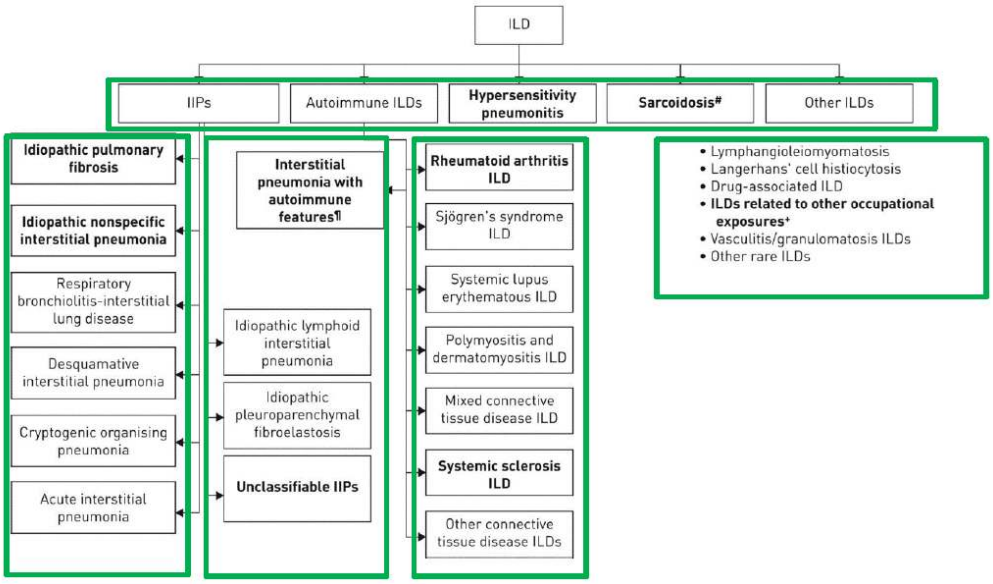
Considérations statistiques

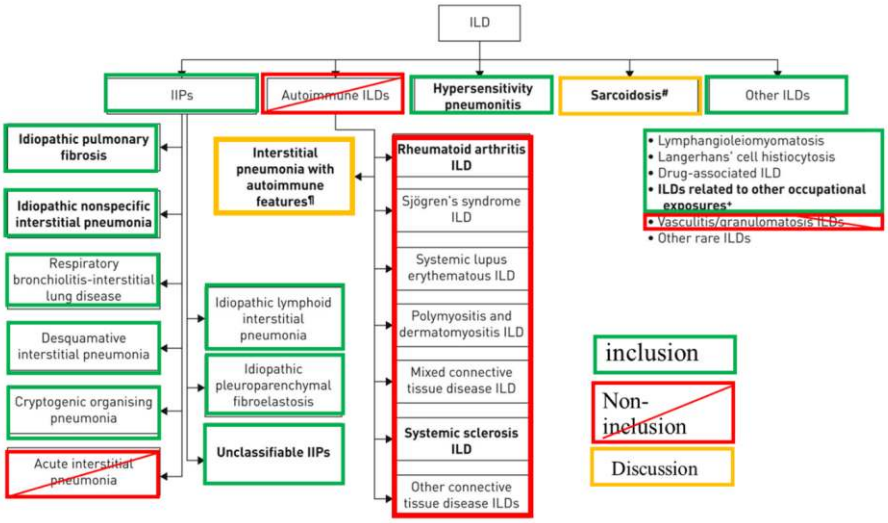
Plan d'analyse principal

- 1ère ligne : le critère principal sera le taux de contrôle de la maladie à 8 semaines défini comme le pourcentage de patient avec une stabilité, une réponse partielle ou une réponse complète à l'évaluation scanographique à 8 semaines évalué par les investigateurs selon le RECIST 1.1. L'analyse sera conduite sur la population éligible ayant reçu au moins une dose de traitement.
- 2ème ligne : le critère principal sera l'aggravation respiratoire due à l'exacerbation de la PID ou à un évènement indésirable lié à l'immunité ayant conduit à un arrêt de traitement dans les 6 premiers mois.

Détermination de la taille de l'échantillon

- 1ère ligne : l'hypothèse de réponse est basée sur la littérature (α=2.5% (exact, unilatéral), β=10%) avec H0=45% et H1=68%. H0 sera rejetée à 59.6% (n=31 patients avec une maladie contrôlée observée chez 52 patients). En prenant en compte 5% de patients inéligibles selon les critères d'inclusion et de non inclusion, 55 patients seront inclus.
- 2ème ligne : Le taux de toxicité de la chimiothérapie attendu étant de 10%, l'immunothérapie ne devrait pas avoir un taux de toxicité significativement supérieur à 10%. En prenant comme hypothèses H0=10% et H1=35% avec α=5% (unilatéral), β=10%, 25 patients par bras doivent être inclus. H0 sera accepté si 5 patients ou moins présentent des toxicités de grade 3-4-5 sur les 25 patients recevant l'immunothérapie (20%). En prenant en compte 5% de patients inéligibles selon les critères d'inclusion et de non inclusion, 53 patients seront inclus.

Durée de l'étude	Durée d'inclusion : 18 mois Suivi : 12 mois
Schéma	<u>Première ligne</u> Patients naïfs de traitement présentant un CBNPC et une pathologie interstitielle diffuse Stade IIIB non-irradiable ou IIIC ou stade IV (8ème classification TNM, UICC 2015) Performance status ≤ 2 N = 55 Carboplatine AUC6 J1 Paclitaxel 90 mg/m² J1, J8, J15 ± bevacizumab 10 mg/kg J1, J15 Toutes les 4 semaines 4 cycles (beva en monothérapie possible en maintenance) <u>Critère principal</u>: Taux de contrôle à 8 semaines <u>Deuxième ligne</u> Patients présentant un CBNPC traité par une 1ère ligne de traitement cytotoxique Pathologie interstitielle diffuse fonctionnelle non sévère Stade IIIB ou IIIC non-irradiable/non-irradiadié ou stade IV (8ème classification TNM, UICC 2015) Performance status ≤ 2 N = 53 R 1:1 Bras A Paclitaxel 90 mg/m² J1, J8, J15 ± bevacizumab 10 mg/kg J1, J15 Toutes les 4 semaines Ou Pemetrexed 500 mg/m² J1 Toutes les 3 semaines Ou Vinorelbine 25 mg/m² J1, J8 Toutes les 3 semaines [1] <u>Critère principal</u>: Taux de toxicité pulmonaire de Grade ≥ 3 Bras B Nivolumab 240 mg J1 Toutes les 2 semaines Ou Pembrolizumab 200 mg J1 Toutes les 3 semaines (pour les patients dont la tumeur exprime PD-L1 ≥1%) *1 Possible mais non recommandé: gemcitabine 1150 mg/m² J1, J8 toutes les 3 semaines*
Population de l'essai	<u>Population pour les patients de la première ligne :</u> 

	Population pour les patients de la deuxième ligne :  Vincent Cottin et al. Eur Respir Rev 2018;27:180076 Types of interstitial lung disease (ILD) most likely to have a progressive-fibrosing phenotype (indicated in bold). IIPs: idiopathic interstitial pneumonias. #: stage IV sarcoidosis only; ¶: not an established clinical diagnosis; *: *e.g.* asbestosis, silicosis.
Considérations éthiques	L'étude sera menée en veillant à la conformité avec : • les principes éthiques découlant des directives internationales, notamment la Déclaration d'Helsinki et le CIOMS ; • les bonnes pratiques cliniques (BPC) ; • les lois, réglementations et exigences applicables, notamment le règlement UE n°536/2014 relatif aux essais cliniques ; • le protocole d'étude ; Dans l'ensemble, le rapport bénéfice/risque dépendra du pronostic des pneumopathies interstitielles diffuses, du traitement de l'exacerbation aiguë et des toxicités pulmonaires en ce qui concerne le pronostic du cancer du poumon et le bénéfice attendu du traitement. Pour la première ligne : le risque suspecté d'exacerbation pendant la chimiothérapie chez les patients caucasiens/non asiatiques et les facteurs de risque d'exacerbation restent largement inconnus. On espère qu'il sera inférieur à celui de la population japonaise. Pour les patients sans exacerbation, dont la survie avec une PID est estimée à plus de 6 mois, on s'attend à ce que la chimiothérapie présente un bénéfice. Pour la deuxième ligne : les données issues des registres suggèrent que les patients atteints d'une PID traités par immunothérapie ont une survie globale inférieure à celle des patients sans PID. Cependant, certains patients continuent de présenter une réponse à long terme à l'immunothérapie par rapport à la monochimiothérapie. Pour les patients sans PID grave, nous pensons que le bénéfice l'emportera sur le risque. Le risque pour les patients présentant une PID porte surtout sur les effets indésirables respiratoires. A noter que dans les études japonaises, la plupart des patients présentant des effets indésirables respiratoires ont une réponse rapide sous corticothérapie. 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.

Critères d'inclusion	Critères d'inclusion des deux lignes 1. Patients informés et ayant donné leur consentement écrit (formulaire de consentement daté et signé avant la réalisation des procédures liées au protocole ne faisant pas partie de la prise en charge standard). Les patients doivent être disposés et capables de respecter les calendriers des visites, du traitement et des analyses de laboratoire. 2. Présence d'une PID radiologique. Tous les cas doivent être présentés à un comité multidisciplinaire dédié à la PID afin de confirmer l'éligibilité. Dans les centres ne disposant pas d'un comité multidisciplinaire local dédié à la PID, il est possible de faire appel à la DMD CAPID. 3. Présence d'un CBNPC prouvé histologiquement. La preuve cytologique est autorisée si un cytobloc a été préparé. 4. Âge ≥ 18 ans. 5. Performance status ≤ 2. 6. Stade IIIB ou IIIC non irradiable/non irradié ou IV (8ème classification TNM, UICC 2015). Pour les autres stades moins avancés mais non éligibles à un traitement local, discussion d'inclusion possible avec l'IFCT. 7. Maladie mesurable selon RECIST 1.1 selon l'évaluation de l'investigateur. 8. Fonction biologique adéquate : clairance de la créatinine ≥ 45 mL/min (Cockroft ou MDRD ou CKD-epi) ; neutrophiles ≥ 1500/mm^3 ; plaquettes ≥ 100 000/mm^3 ; hémoglobine ≥ 9 g/dL ; enzymes hépatiques < 3x UNL sauf pour les patients avec métastases hépatiques (< 5x UNL) ; bilirubine totale ≤ 1.5x UNL, sauf pour les patients présentant un syndrome de Gilbert avéré (≤ 5x UNL) ou les patients présentant des métastases hépatiques (≤ 3,0 mg/dL). 9. Espérance de vie d'au moins 12 semaines. 10. Pour les patientes en âge de procréer et pour les patients ayant une partenaire en âge de procréer, accord (du patient et/ou de la partenaire) pour utiliser un ou plusieurs contraceptifs hautement efficaces (taux d'échec < 1 % par an en cas d'utilisation correcte et régulière) et pour continuer à l'utiliser pendant 7 mois après la dernière dose de traitement. Les hommes ne doivent pas donner leur sperme pendant la durée de l'étude et pendant au moins 7 mois après la dernière dose de traitement. La contraception orale doit toujours être associée à une autre méthode de contraception en raison des interactions potentielles avec le traitement. Les patients doivent toujours utiliser un préservatif. 11. Patient bénéficiant d'une couverture par une assurance maladie nationale. 12. Les majeurs protégés peuvent participer à l'étude s'ils peuvent prendre des décisions concernant leur traitement médical conformément au jugement de tutelle. Critère d'inclusion spécifique à la première ligne 13. Patient naïf de traitement pour la maladie avancée ou métastatique. La chimiothérapie au stade non métastatique n'est pas considérée comme une 1ère ligne s'il y a au moins un intervalle de 6 mois entre la dernière dose de chimiothérapie au stade non métastatique et l'instauration d'une chimiothérapie de 1ère ligne pour la maladie métastatique/rechute. 14. Critères de la PID : tous les types de PID quelle que soit la sévérité Critères d'inclusion spécifiques à la deuxième ligne 15. Les patients doivent avoir reçu un seul traitement à base de platine pour la maladie avancée ou métastatique. Le traitement pour un stade non métastatique n'est pas considéré comme une ligne si un intervalle d'au moins 6 mois s'est écoulé entre la dernière dose du traitement pour le stade non métastatique et la récidive de la maladie. 16. Sévérité de la PID : les patients avec une PID avec une altération légère à modérée de la fonction pulmonaire, définie par une capacité vitale forcée (CVF) ≥ 50 % de la valeur prévue ET une DLCO ≥ 35 % de la valeur théorique. Tous les cas doivent être présentés à un comité multidisciplinaire dédié à la PID afin de confirmer leur éligibilité. Dans les centres ne disposant pas d'un comité multidisciplinaire local dédié à la PID, le comité multidisciplinaire national CAPID pourra être utilisé.

	17. Type de PID : les patients atteints de pneumonie interstitielle idiopathique (y compris la fibrose pulmonaire idiopathique et la pneumonie interstitielle non spécifique) ou de pneumopathies interstitielles secondaires (y compris la pneumonie d'hypersensibilité, la pneumoconiose, la pneumopathie radique) peuvent être inclus. Seront exclus les patients atteints de PID secondaire à une maladie du tissu conjonctif, une vascularite ou une granulomatose (y compris, mais sans s'y limiter, la granulomatose avec polyangéite, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjögren, la sclérodermie, la myosite/dermatomyosite, le syndrome anti-synthétase). Pour la sarcoïdose et la pneumonie interstitielle à caractéristiques auto-immunes, l'inclusion pourra être confirmée après discussion au cas par cas avec le promoteur. 18. Résultats disponibles des tests immunologiques incluant les anticorps antinucléaires testés par immunofluorescence, facteur rhumatoïde, anti-CCP, anti-dsDNA, anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), anti-ribonucléoprotéine, anti-Smith, anti-topoisomérase (Scl-70), anti-tARN synthétase (Jo-1, PL-7, PL-12, anti-PM-Scl, anti-MDA-5), ANCA.
Critères de non-inclusion	<u>Critères de non-inclusion des deux lignes</u> 1. Cancer à petites cellules ou tumeur à histologie mixte comprenant une composante à petites cellules. 2. Mutation activatrice connue de l'EGFR ou réarrangement ALK ou ROS1. L'inclusion de patients avec une autre addiction oncogénique (à l'exception des mutations KRAS) devra être discuté avec l'IFCT au cas par cas. 3. Antécédents de cancer au cours des 3 dernières années ou cancer actif, à l'exception de ceux présentant un risque négligeable de métastases ou de décès traités de manière curative (tels que le cancer du col de l'utérus in situ traité de manière adéquate, le cancer basocellulaire de la peau ou squameux ou le carcinome canalaire in situ traité de manière curative). Pour d'autres types de cancer, veuillez contacter l'IFCT. Les patients ayant des antécédents de cancer de la prostate au cours des 5 dernières années peuvent être inclus en cas de cancer de la prostate localisé de bon pronostic selon la classification d'Amico (≤ T2a et score de Gleason ≤ 6 et PSA ≤ 10 ng/mL) et s'ils ont été traités de manière curative (chirurgie ou radiothérapie ± hormonothérapie, sans chimiothérapie). 4. Exacerbation aiguë d'une pneumopathie interstitielle datant de moins de 6 mois. <u>Critères de non-inclusion spécifiques à la première ligne</u> 5. Thérapie systémique antérieure (y compris, mais sans s'y limiter, chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie). Le traitement pour un stade non-métastatique n'est pas considéré comme une ligne s'il existe un intervalle d'au moins 6 mois entre la dernière dose de traitement pour la maladie non métastatique et la récidive. <u>Critères de non-inclusion spécifiques à la deuxième ligne</u> 6. Antécédents d'allergie grave, de réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité à des anticorps chimériques ou humanisés ou à des protéines de fusion. Hypersensibilité ou allergie connue aux produits biopharmaceutiques produits à partir de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout composant de la formulation de pembrolizumab/nivolumab. 7. Diagnostic de pneumopathie interstitielle avec manifestations d'auto-immunité (IPAF) selon les critères ATS/ERS. L'inclusion des patients pourra être autorisée par l'IFCT au cas par cas. 8. Plus d'une ligne de traitement. 9. Toute immunothérapie antérieure. 10. Antécédents de maladie auto-immune, de maladie du tissu conjonctif, de vascularite ou de granulomatose associée, sans s'y limiter, à une myasthénie grave, une myosite, une hépatite auto-immune, une maladie inflammatoire de l'intestin, une thrombose vasculaire associée à un syndrome des anti-phospholipides, un syndrome de Guillain-Barré, une sclérose en plaques, une vascularite ou une glomérulonéphrite. 11. Diagnostic de pneumopathie interstitielle liée à une maladie du tissu conjonctif, à une vascularite ou à une granulomatose, y compris, mais sans s'y limiter, la granulomatose avec polyangéite, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjögren, la sclérodermie, la myosite/dermatomyosite, le syndrome de l'anti-synthétase. Pour

<table>
<tr><td></td><td>la sarcoïdose et les pneumopathies interstitielles avec manifestations d'auto-immunité (IPAF), discussion possible de l'inclusion avec l'IFCT au cas par cas.
12. Corticothérapie > 10 mg par jour de prednisone orale ou équivalent.
13. Traitement immunosuppresseur dans les deux semaines précédant la randomisation.
14. Patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure ≤ 3 semaines avant la randomisation.</td></tr>
<tr><td>Randomisation de la 2ème ligne</td><td>Randomisation 1:1 dans la deuxième ligne par minimisation avec une stratification par :
- Sévérité de la PID (CVf ≥ 80%th ET DLCO ≥ 70%th vs 80% > CVf ≥ 50%th ou 70% > DLCO ≥ 35%th).
- Nid d'abeille radiologique (oui vs non).</td></tr>
<tr><td>Plan de traitement</td><td>
<table>
<tr><th>Ligne</th><th>Bras</th><th>Traitement</th><th>Voie</th><th>Dose et fréquence</th></tr>
<tr><td>1ère ligne</td><td>-</td><td>Carboplatine</td><td>IV</td><td>AUC6, toutes les 4 semaines</td></tr>
<tr><td>1ère ligne</td><td>-</td><td rowspan="2">Paclitaxel</td><td rowspan="2">IV</td><td rowspan="2">90 mg/m² J1, J8, J15, toutes les 4 semaines</td></tr>
<tr><td>2ème ligne</td><td>A</td></tr>
<tr><td>1ère ligne</td><td>-</td><td rowspan="2">Bevacizumab</td><td rowspan="2">IV</td><td rowspan="2">10 mg/kg J1, J15, toutes les 4 semaines</td></tr>
<tr><td>2ème ligne</td><td>A</td></tr>
<tr><td>2ème ligne</td><td>A</td><td>Pemetrexed</td><td>IV</td><td>500 mg/m², toutes les 3 semaines</td></tr>
<tr><td>2ème ligne</td><td>A</td><td>Vinorelbine</td><td>IV</td><td>25 mg/m² J1, J8, toutes les 3 semaines</td></tr>
<tr><td>2ème ligne</td><td>A</td><td>Gemcitabine</td><td>IV</td><td>1150 mg/m² J1, J8, toutes les 3 semaines</td></tr>
<tr><td>2ème ligne</td><td>B</td><td>Pembrolizumab</td><td>IV</td><td>200 mg, toutes les 3 semaines</td></tr>
<tr><td>2ème ligne</td><td>B</td><td>Nivolumab</td><td>IV</td><td>240 mg, toutes les 2 semaines</td></tr>
</table>

En l'absence de traitement anti-fibrotique et en l'absence de contre-indications, l'introduction du nintedanib doit être proposée.
Le traitement doit débuter dans les 7 jours après l'inclusion/randomisation.</td></tr>
<tr><td>Examens à réaliser</td><td>Voir tableaux 1 et 2</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 critère de gravité d'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 30 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 EIGs 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 RECIST 1.1.</td></tr>
</table>

	- 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 ou les autorités.
BIO-IFCT-2502	**Prélèvements tissulaires** Un échantillon tissulaire à l'inclusion : bloc FFPE et lame HES correspondante (recommandé). **Prélèvements sanguins** Des échantillons sanguins seront prélevés à l'inclusion/randomisation et 6 semaines après le début du traitement : 4 tubes de 7 mL (un tube sec avec gel, un tube lithium héparine et deux tubes EDTA).
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 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 le 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 : Première ligne						
	Evaluation pré-traitement*	Avant chaque J1	Toutes les 8 semaines	Si cliniquement indiqué	Fin de traitement	Suivi
Consentement éclairé	X					
Antécédents et examen clinique[1]	X	X		X	X	X
Hématologie[2]	X	X			X	X Si indiqué
Biochimie[3]	X	X			X	X Si indiqué
Coagulation[4]	X			X	X	X Si indiqué
Bandelette urinaire pour les patients recevant du bevaciumab	X					
Test de grossesse[5]	X			X		X
Scanner thoracique et abdominal avec injection de produit de contraste	X	X	X[7]		X[7]	X[7]
IRM ou scanner cérébral avec injection de produit de contraste	X		X[7]		X[7]	X[7]
PET-scan ou scintigraphie osseuse	X				X	X Si indiqué
ECG	X			X	X	X
Exploration fonctionnelle respiratoire	<3 mois avant		X	X	X	Tous les 6 mois
Test de marche de 6 minutes	<3 mois avant		X	X	X	X
Echantillon tumoral disponible	X					
Questionnaire de qualité de vie (FACT-L)	X		X			
Biologie translationnelle[6]	X	Semaine 6				

* L'évaluation pré-traitement doit être effectuée dans les 28 jours précédant la randomisation (autorisé jusqu'à 35 jours), 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, PS, tension artérielle, fréquence cardiaque, température, fréquence respiratoire, tabagisme, événements indésirables, traitement concomitant. A l'inclusion : taille, antécédents médicaux et tabagisme, signes et symptômes à l'inclusion.

[2] Les NFS peuvent être réalisées jusqu'à 3 jours avant si nécessaire.

[3] Albumine, phosphatase alcaline, ALAT, ASAT, bilirubine totale (et bilirubine directe si bilirubine totale > LNS), gamma-GT, LDH, calcium, créatine kinase, créatinine, glucose, lipase, potassium, sodium.

[4] TP, INR, TCA ou aPTT.

[5] Test de grossesse pour les femmes en âge de procréer à réaliser dans les 72h avant le début du traitement puis une fois par mois pendant le traitement jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.

[6] Prélèvements sanguins : 2 tubes EDTA, 1 tube sec avec gel, 1 tube lithium héparine.

[7] Utilisation de la composante scanner d'un PET-scan : actuellement la composante scanner "low dose" ou avec correction de l'atténuation d'un PET-scan est peu utilisée dans l'évaluation de l'efficacité et ne devrait donc pas remplacer le scanner diagnostic avec injection de produit de contraste pour l'évaluation des critères RECIST. Néanmoins, si un site peut documenter

le fait que la composante scanner du Pet-scan est de qualité diagnostique identique à un scanner diagnostic (avec injection de produit de contraste), il peut alors être utilisé pour la mesure des critères RECIST.
Le calendrier théorique des évaluations radiologiques doit être respecté, indépendamment des cycles de traitement.
Les patients qui arrêtent le traitement pour des raisons autres que la progression de la maladie continueront d'avoir les examens radiographiques toutes les 8 semaines ± 7 jours jusqu'à progression de la maladie.

Tableau 2 : deuxième ligne

	Evaluation pré-traitement*	Avant chaque J1	Toutes les 9 semaines	Si cliniquement indiqué	Fin de traitement	Suivi
Consentement éclairé	X					
Antécédents et examen clinique[1]	X	X		X	X	X
Hématologie[2]	X	X			X	X Si indiqué
Biochimie[3]	X				X	X Si indiqué
Coagulation[4]	X			X	X	X Si indiqué
Test de grossesse[5]	X			X		X
Scanner thoracique et abdominal avec injection de produit de contraste	X		Semaine 3, 9 puis toutes les 9 semaines		X	X
IRM ou scanner cérébral avec injection de produit de contraste	X		X		X	X
PET-scan ou scintigraphie osseuse	X				X	X Si indiqué
ECG	X			X	X	X
Exploration fonctionnelle respiratoire	<3 mois avant		X	X	X	Tous les 6 mois
Test de marche de 6 minutes	<3 mois avant		X	X	X	X
Echantillon tumoral disponible	X					
Questionnaire de qualité de vie (FACT-L)	X		X			
Biologie translationnelle[6]	X	Semaine 6				

* L'évaluation pré-traitement doit être effectuée dans les 28 jours précédant la randomisation (autorisé jusqu'à 35 jours), 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, PS, tension artérielle, fréquence cardiaque, température, fréquence respiratoire, tabagisme, événements indésirables, traitement concomitant. A l'inclusion : taille, antécédents médicaux et tabagisme, signes et symptômes à l'inclusion.

[2] Les NFS peuvent être réalisées jusqu'à 3 jours avant si nécessaire.

[3] Albumine, phosphatase alcaline, ALAT, ASAT, bilirubine totale (et bilirubine directe si bilirubine totale > LNS), gamma-GT, LDH, calcium, créatinine kinase, créatinine, glucose, lipase, potassium, sodium, troponine T, TSH, T4, cortisol, ACTH.

[4] TP, INR, TCA ou aPTT.

[5] Test de grossesse pour les femmes en âge de procréer à réaliser dans les 72h avant le début du traitement puis une fois par mois pendant le traitement jusqu'à 4 mois pour le pembrolizumab, 5 mois pour le nivolumab, 7 mois pour la vinorelbine et 6 mois pour les autres traitements après la fin du traitement.

[6] Prélèvement sanguin : 2 tubes EDTA, 1 tube sec avec gel, 1 tube lithium héparine.

[7] Utilisation de la composante scanner d'un PET-scan : actuellement la composante scanner "low dose" ou avec correction de l'atténuation d'un PET-scan est peu utilisée dans l'évaluation de l'efficacité et ne devrait donc pas remplacer le scanner diagnostic avec injection de produit de contraste pour l'évaluation des critères RECIST. Néanmoins, si un site peut documenter le fait que la composante scanner du Pet-scan est de qualité diagnostique identique à un scanner diagnostic (avec injection de produit de contraste), il peut alors être utilisé pour la mesure des critères RECIST.
Le calendrier théorique des évaluations radiologiques doit être respecté, indépendamment des cycles de traitement.
Les patients qui arrêtent le traitement pour des raisons autres que la progression de la maladie continueront d'avoir les examens radiographiques toutes les 9 semaines ± 7 jours pendant douze mois puis toutes les 12 semaines ± 7 jours jusqu'à progression de la maladie.