

	<b>Synopsis</b> <b>ETUDE IFCT-1401 BR.31</b>	Référence du document- type : synopsis
		Version du document- type : 01
		Date d'application document- type : 14/08/2020

Code	IFCT-1401 BR.31 LINC (Lung Immunotherapy NSCLC Consortium)
N° Eudract	2014-004946-83
Investigateur Coordonnateur	Pr Virginie WESTEEL Service de Pneumologie – CHU de Besançon
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	Etude prospective de phase III, en double aveugle, contrôlée, comparant une thérapie adjuvante, le MEDI4736, à un placebo chez des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules complètement réséqué.
Objectifs	<p>Tous les patients randomisés dans l'étude seront répartis dans 6 sous-groupes en fonction du taux d'expression de PD-L1 ainsi que du statut mutationnel EGFR et ALK. Les 6 sous-groupes sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous les patients exprimant PD-L1 TC <math>\geq</math> 25% et EGFR-/ALK-</li> <li>- Tous les patients exprimant PD-L1 <math>\geq</math> 1% et EGFR-/ALK-</li> <li>- Tous les patients EGFR-/ALK-</li> <li>- Tous les patients exprimant PD-L1 <math>\geq</math> 25%</li> <li>- Tous les patients exprimant PD-L1 <math>\geq</math> 1%</li> <li>- Tous les patients randomisés</li> </ul> <p><u>Principal :</u> Evaluer l'impact d'une thérapie adjuvante (le MEDI4736), administrée pendant un an, sur la survie sans maladie (récidive et 2<sup>nd</sup> cancer) de patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) complètement réséqué, exprimant PD-L1 <math>\geq</math> 25% et EGFR-/ALK-.</p> <p><u>Secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie sans maladie dans chacun des sous-groupes</li> <li>- Survie globale dans chacun des sous-groupes.</li> <li>- Survie spécifique au cancer bronchique dans chacun des sous-groupes.</li> <li>- Evaluer la nature, la sévérité et la fréquence des toxicités dans les deux bras</li> <li>- Evaluer la qualité de vie dans chacun des sous-groupes.</li> <li>- Déterminer le gain de survie jugé nécessaire pour que le traitement adjuvant soit considéré comme utile et les facteurs influençant ce choix.</li> <li>- Déterminer les ratios coût-efficacité et coût-utilité incrémentaux du MEDI4736.</li> <li>- Evaluer la valeur pronostique et prédictive de l'expression de PD-L1.</li> <li>- Evaluer les changements dans les cytokines plasmatiques/sériques et d'autres biomarqueurs sanguins et tissulaires après traitement par MEDI4736 et au premier évènement tumoral (récidive ou 2<sup>nd</sup> cancer).</li> <li>- Explorer les polymorphismes pouvant être associés aux résultats.</li> </ul>
Considérations statistiques	Pour démontrer une diminution du risque de récidive/2 <sup>nd</sup> cancer de 35,5% chez les patients présentant un CBNPC exprimant PD-L1 $\geq$ 25% et EGFR-/ALK- recevant le MEDI4736 le nombre de patient nécessaire est de 1360 (pour inclure approximativement 450 patients présentant un CBNPC exprimant PD-L1 $\geq$ 25% et EGFR-/ALK-).
Durée de l'étude	Période d'inclusion : 5 ans, période de suivi : 2,5 ans

<p>Schéma</p>	<p>* Randomisation 2 pour 1 en faveur du bras de traitement  ** 20mg/kg toutes les 4 semaines pendant 1 an</p> <p>Arrêt après 1 an de traitement ou récurrence ou 2<sup>nd</sup> cancer ou toxicité inacceptable</p> <p>Surveillance toutes les 12 semaines pendant 2 ans puis tous les 6 mois la 3<sup>ème</sup> année puis tous les ans. Après récurrence, suivi pour la survie tous les 6 mois jusqu'à 3 ans post randomisation puis tous les ans</p>
<p>Critères d'inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) prouvé histologiquement conformément à la classification des tumeurs de l'OMS (WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. WHO/IARC Classification of Tumours, 4<sup>ème</sup> édition, Volume 7). Les patients présentant un carcinome neuroendocrine à grandes cellules ne sont pas éligibles.  Le patient doit avoir une histologie adéquate. Il doit avoir signé le consentement pour la récupération du bloc tumoral, ce dernier doit être disponible pour envoi après l'inclusion. L'impossibilité de fournir le bloc pour l'évaluation de l'expression de PD-L1 rendra le patient inéligible. L'envoi de lames n'est pas autorisé.  Après l'inclusion mais avant la randomisation, les blocs tumoraux doivent être envoyés pour l'évaluation de PD-L1 et le résultat doit être disponible avant la randomisation. Les patients ne seront pas sélectionnés en fonction de leur statut PD-L1.  Remarque : les patients présentant plusieurs tumeurs synchrones ne seront pas éligibles du fait de l'incertitude sur leur statut PD-L1.</li> <li>2. Stade pTNM IB (plus long diamètre <math>\geq</math> 4 cm), II ou IIIA  Chirurgie</li> <li>3. Pet-scan thoracique et IRM ou scanner cérébral pré-opératoires. Les patients chez qui ces examens n'ont pas été réalisés avant la chirurgie peuvent être inclus s'ils sont réalisés avant la randomisation.</li> <li>4. Résection chirurgicale complète du CBNPC primitif (exérèse macroscopique complète de la tumeur en fin de chirurgie et marges chirurgicales saines). La résection doit être faite par thoracoscopie vidéo-assistée ou par chirurgie ouverte.</li> <li>5. Les chirurgiens sont vivement encouragés à disséquer ou échantillonner toutes les stations ganglionnaires accessibles en accord avec les recommandations de la Société Européenne des Chirurgiens Thoraciques. En conséquence, il est recommandé qu'un minimum de 3 stations ganglionnaires médiastinales en fonction du lobe, dont la station 7, et au moins une station ganglionnaire N1 (incluant ceux enlevés avec le poumon), soient échantillonnées en fin de procédure.</li> <li>6. Si un scanner et/ou un pet-scan pré-opératoire font suspecter un envahissement ganglionnaire médiastinal, il est recommandé qu'une exploration chirurgicale par médiastinoscopie ou échographie endobronchique soit faite. Les ganglions des stations 5 ou 6 peuvent être explorés par médiastinoscopie antérieure ou par thoracoscopie vidéo-assistée. Ceci peut également être fait au moment de la résection chirurgicale. Si un examen de staging invasif met en évidence un envahissement ganglionnaire, ceux-ci devront être enlevés chirurgicalement. Pour les stades IIIA, une dissection complète des ganglions médiastinaux est recommandée.</li> <li>7. La chirurgie doit être une lobectomie, une sleeve, une bilobectomie ou pneumonectomie. La segmentectomie et la résection par wedge ne sont pas autorisées.  Remarque : une résection étendue au moyen d'une résection atypique à un lobe adjacent pour assurer une résection complète d'une tumeur au niveau ou dépassant la scissure est acceptable si les marges sont saines. Si la</li> </ol>

résection d'un 2<sup>ème</sup> nodule tumorale est réalisée par résection atypique d'un autre lobe, le patient n'est pas éligible même s'il ne s'agit pas d'un second cancer.

#### Traitement systémique antérieur

8. Chimiothérapie pré-opératoire (à base de platine ou autre) non autorisée
9. Le patient doit avoir reçu de la chimiothérapie post-opératoire à base de platine. Les patients qui arrêtent la chimiothérapie post-opératoire à cause de toxicités sont éligibles.
10. Si une chimiothérapie adjuvante à base de platine est administrée, il est fortement recommandé de la commencer dans les 8 semaines suivant la chirurgie.
11. Les patients doivent avoir récupérés de toutes les toxicités aiguës, réversibles de la chimiothérapie (à l'exclusion de l'alopécie).
12. Les patients qui n'ont pas reçus de chimiothérapie adjuvante et qui répondent à tous les autres critères d'inclusion seront éligibles si :
  - Une chimiothérapie adjuvante a été proposée à tous les patients éligibles à celle-ci avant toute discussion sur l'essai et cela doit être documenté.
  - Le patient a refusé la chimiothérapie adjuvante après avoir eu les informations appropriées et le temps adéquat pour prendre sa décision et l'investigateur pense que celle-ci est définitive.
  - Selon l'investigateur, la chimiothérapie adjuvante est contre-indiquée à cause d'une maladie intercurrente sous-jacente/résultats d'analyses anormaux considérés comme étant non réversibles dans un délai raisonnable pour que le patient soit éligible à un traitement adjuvant. Cela doit être documenté.
13. Aucun traitement anti-tumoral autre que le traitement adjuvant n'est autorisé.

#### Radiothérapie

14. Les patients présentant une maladie N2 et ayant reçu de la radiothérapie adjuvante post-opératoire sont éligibles si les délais du protocole pour la chirurgie, la chimiothérapie adjuvante et la randomisation sont respectés. Radiothérapie pré-opératoire non autorisée.

#### Délai entre chirurgie, chimiothérapie et randomisation

15. Un délai minimal de 3 semaines doit être respecté entre la chirurgie du CNBPC et la randomisation. Un délai minimal de 4 semaines doit être respecté pour les autres types de chirurgie. Une cicatrisation complète de la plaie est nécessaire après toute chirurgie.
16. Pour les patients ne recevant pas de chimiothérapie adjuvante, un délai maximal de 10 semaines est autorisé entre la chirurgie et la randomisation.
17. Pour les patients recevant la chimiothérapie adjuvante, un délai minimal de 2 semaines doit être respecté entre la dernière dose de chimiothérapie et la randomisation sans dépasser 10 semaines.
18. Pour les patients recevant de la radiothérapie post-opératoire, les délais du protocole concernant la chirurgie, la chimiothérapie adjuvante et la randomisation doivent être respectés. La radiothérapie post-opératoire doit être terminée avant la randomisation.

#### Patient

19. Performance Status OMS 0 ou 1
20. Hématologie (faite dans les 14 jours précédant la randomisation) : si le patient présente une anémie, celle-ci doit être asymptomatique et ne doit pas avoir décompensée. Les transfusions sont autorisées.  
Neutrophiles  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  ou  $\geq 1500 /\mu l$   
Plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$  ou  $\geq 100\ 000 /\mu l$
21. Biochimie (faite dans les 14 jours précédant la randomisation) :  
Bilirubine totale  $\leq$  LNS (Limite Normale Supérieure) à l'exclusion du syndrome de Gilbert

	<p>Phosphatase alcaline <math>\leq 2,5 \times \text{LNS}</math>  ASAT et ALAT <math>\leq 2,5 \times \text{LNS}</math>  Clairance de la créatinine <math>\geq 40 \text{ ml/min}</math> (formule de Cockcroft)</p> <p>22. Tous les examens détaillés dans le protocole section 6 ont été réalisés dans les délais indiqués.</p> <p>23. Patient capable (parlant suffisamment le français) et volontaire pour compléter les questionnaires de qualité de vie, les questionnaires économiques et autres. Les questionnaires à l'inclusion doivent être complétés dans le délai requis avant la randomisation. L'incapacité (illettrisme, perte de la vue ou autre raison équivalente) à compléter le questionnaire ne rend pas le patient inéligible pour l'étude. Les patients capables mais ne souhaitant pas compléter les questionnaires sont eux inéligibles.</p> <p>24. Consentement éclairé du patient obtenu conformément à la législation en vigueur.</p> <p>25. Le patient doit être disponible pour le traitement et le suivi. L'investigateur doit s'assurer que les patients randomisés seront disponibles pour la documentation complète du traitement, des événements indésirables et des suivis.</p> <p>26. Le traitement doit débuter dans les deux jours suivant la randomisation.</p> <p>27. Age <math>\geq 18</math> ans</p>
Critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antécédent de cancer à l'exception du : cancer de la peau non mélanome traité de façon adéquate, cancer du col in situ traité de façon curative ou toute autre cancer traité de façon curative sans signes de maladie depuis plus de 5 ans suivant la fin du traitement et qui, selon le médecin, ne présente pas de risque de récurrence substantiel.</li> <li>2. Histologie mixte à petites cellules et non à petites cellules ou tumeur carcinoïde pulmonaire ou carcinome neuroendocrine à grande cellules.</li> <li>3. Antécédent de maladie auto-immune incluant mais non limité à myasthénie, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, syndrome du côlon irritable, syndrome des antiphospholipides, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, Syndrome de Guillain-Barré, sclérose en plaque, vascularite ou glomérulonéphrite.  Remarque : les patients présentant une maladie de Basedow et/ou un psoriasis n'ayant pas nécessité de traitement systémique dans les deux années précédant la randomisation et les patients présentant une hypothyroïdie (par exemple suite à un syndrome d'Hashimoto) stable sous traitement hormonal substitutif sont éligibles.</li> <li>4. Antécédent d'immunodéficience innée, antécédent de transplantation allogénique d'organe, utilisation d'agent immunosuppresseur dans les 28 jours précédant la randomisation ou antécédent de toxicité sévère à médiation immunitaire (grade 3 ou 4) d'un traitement immunitaire précédent.  Remarque : les corticostéroïdes inhalée ou nasaux ou les stéroïdes systémiques n'excédant pas 10 mg/jour de prednisone ou équivalent sont autorisés.</li> <li>5. Vaccin vivant atténué administré dans les 30 jours précédant la randomisation.</li> <li>6. Antécédent d'hypersensibilité au MEDI4736 ou à un de ses excipients.</li> <li>7. Maladies cardiovasculaires non traitées et/ou non contrôlées et/ou dysfonction cardiaque symptomatique (angor instable, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde dans l'année précédente ou arythmie ventriculaire nécessitant un traitement, antécédent de bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré). Les patients présentant des antécédents cardiaques significatifs, même s'ils sont actuellement contrôlés, doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche <math>&gt; 50\%</math> dans les 12 semaines précédant la randomisation.</li> <li>8. Traitement concomitant avec un autre traitement expérimental ou un autre</li> </ol>

	<p>traitement anticancéreux.</p> <p>9. Infection active ou non contrôlée, maladie sérieuse ou état de santé ne permettant pas la participation à l'essai du patient comprenant mais non limité à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic clinique de tuberculose connu,</li> <li>- Hépatite B active (antigène de surface HBV positif (Ag HBs)), Les patients présentant un antécédent ou une hépatite B guérie (définie comme la présence d'anticorps anti-hépatite B (anti-HBc) et l'absence d'antigène Ag HBs) sont éligibles.</li> <li>- Hépatite C active connue. Les patients positifs présentant un anticorps anti-HCV positif sont éligibles uniquement si le test de réaction en chaîne de la polymérase est négatif pour l'ARN-VHC).</li> <li>- Infection connue par le VIH (anticorps anti-VIH positif).</li> <li>- Pneumopathie connue ou fibrose pulmonaire avec une diminution cliniquement significative de la fonction pulmonaire.</li> </ul> <p>Femmes enceintes ou allaitantes. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse urinaire négatif dans les 15 jours précédant la randomisation. Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent être d'accord pour utiliser une contraception adéquate (voir protocole paragraphe 11.3.1)</p>
Examens à réaliser	<p><u>Bilan d'inclusion</u></p> <p>Dans les 14 jours avant randomisation : examen clinique complet (poids, taille, pouls, TA, PS, antécédents dont tabagisme, évènements indésirables, traitements concomitants), hématologie (NFS, plaquettes), Biochimie (ASAT, ALAT, PAL, bilirubine, albumine, clairance de la créatinine, CRP, TSH avec T3, T4 si TSH anormal, INR, TCA, glycémie aléatoire ou glycémie à jeun, lipase et/ou amylase (l'une des 2 peut être omise si l'autre est normale, selon les pratiques locales), ECG (si cliniquement indiqué), analyse urinaire, EFR (VEMS, CVF, TLCO), saturation en oxygène en air ambiant ou saturation pulsée en oxygène en air ambiant, test de grossesse si applicable, questionnaires de qualité de vie</p> <p>Dans les 28 jours avant randomisation : scanner thoracique avec les coupes abdominales supérieures, IRM ou scanner cérébral si non fait avant la chirurgie, PET-scan thoracique si non fait avant la chirurgie.</p> <p>Minimum 4 semaines avant randomisation : envoi des blocs pour analyse de PD-L1.</p> <p>Dans les 12 semaines avant randomisation : échographie cardiaque avec FEVG pour les patients présentant des antécédents cardiaques significatifs.</p> <p><u>Pendant la période de traitement</u></p> <p>Avant chaque injection : examen clinique complet (poids, taille, pouls, TA, PS, antécédents dont tabagisme, évènements indésirables, traitements concomitants), hématologie (NFS, plaquettes), Biochimie (ASAT, ALAT, PAL, bilirubine, albumine, créatinine, glycémie aléatoire ou glycémie à jeun, lipase et/ou amylase (l'une des 2 peut être omise si l'autre est normale, selon les pratiques locales), INR, TCA si cliniquement indiqué.</p> <p>Avant les injections aux semaines 4, 12, 24, 36 et 48 : TSH avec T3, T4 si TSH anormal, questionnaires de qualité de vie.</p> <p>Toutes les 12 semaines : scanner thoracique avec les coupes abdominales supérieures</p> <p><u>Pendant la période de surveillance</u></p> <p>Les patients devront être revus 4 semaines puis 12 semaines après la dernière injection. Puis une visite est prévue toutes les 12 semaines jusqu'à deux ans post-randomisation, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans post randomisation puis tous les ans.</p> <p>A chaque visite de surveillance : examen clinique complet (poids, taille, pouls, TA, PS, antécédents dont tabagisme, évènements indésirables, traitements</p>

	<p>concomitants) scanner thoracique avec les coupes abdominales supérieures (sauf visite à 4 semaines), questionnaires de qualité vie (jusqu'à deux ans post-randomisation, sauf visite à 4 semaines).</p> <p>4 semaines après la dernière injection puis si cliniquement indiqué ou si nécessaire pour suivre les événements indésirables jusqu'à un retour à un grade 0-1 : hématologie (NFS, plaquettes), Biochimie (ASAT, ALAT, PAL, bilirubine, albumine, créatinine, glycémie aléatoire ou glycémie à jeun, lipase et/ou amylase (l'une des 2 peut être omise si l'autre est normale, selon les pratiques locales), TSH avec T3, T4 si TSH anormal (à réaliser également 12 semaines après la dernière injection), INR, TCA si cliniquement indiqué uniquement.</p>
BIO-IFCT-1401	<b>Prélèvements sanguins</b> : à la randomisation (avant le C1J1), à la fin du traitement et à la récurrence ou 2 <sup>nd</sup> cancer (dans les 4 semaines).