

	<b>Synopsis</b> <b>ETUDE IFCT-1802 SAVIMMUNE</b>	Référence document-type : synopsis du
		Version du document-type : 01
		Date d'application document-type : 14/08/2020

Code	IFCT-1802 SAVIMMUNE
N° Eudract	2018-004742-42
Investigateur Coordonnateur	Dr Valérie GOUNANT Service d'Oncologie Thoracique AP-HP Hôpital Bichat-Claude Bernard 46 rue Henri Huchard 75018 PARIS
Investigateur Coordonnateur associé	Dr Michael DURUISSEAUX Service de Pneumologie Hospices Civils de Lyon – Hôpital Louis Pradel 28 avenue du Doyen Lépine 69677 BRON CEDEX
Promoteur	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS
Coordination	M. Franck Morin IFCT 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS
Titre	<b>Etude de phase II évaluant la tolérance et l'efficacité du durvalumab chez les patients ayant un Performance Status ECOG 2-3, naïfs de traitement et présentant un Cancer Bronchique Non à petites Cellules (CBNPC) de stade IV exprimant fortement le PD-L1</b>
Objectifs	<p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer la tolérance du durvalumab chez les patients PS2-3, naïfs de traitement présentant un CBNPC de stade IV exprimant fortement le PD-L1. Le critère principal sera le pourcentage de patient ayant présenté un événement indésirable lié au traitement de grade 3 à 5 à 8 semaines.</li> </ul> <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tolérance et sécurité</li> <li>• Taux de contrôle de la maladie</li> <li>• Taux de réponse</li> <li>• Survie sans progression</li> <li>• Survie globale</li> <li>• Taux d'amélioration du PS</li> <li>• Qualité de vie</li> <li>• Valeur pronostique et prédictive de PD-L1</li> </ul> <p><u>Objectifs exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse des biomarqueurs plasmatiques/sériques</li> <li>• Evaluation de la valeur pronostique de la sarcopénie</li> </ul>
Considérations statistiques	67 patients devront être inclus. 1 <sup>ère</sup> étape : inclusion de 34 patients. Si 12 patients ou moins ont présenté des événements indésirables liés au traitement de grade 3 à 5 → 2 <sup>ème</sup> étape : inclusion de 33 patients. L'hypothèse est que l'incidence d'au moins un événement indésirable lié au traitement de grade 3 à 5 sera de 40% ou moins.

Durée de l'étude	Période d'inclusion : 33 mois, période de suivi : 100 jours (après le dernier traitement du dernier patient).
Schéma	<p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● NSCLC</li> <li>● Stade IV</li> <li>● First line</li> <li>● PD-L1 <math>\geq</math> 25%</li> <li>● PS 2-3</li> </ul> <b>FIRST STEP</b>  n=34 </p> <p> <b>Safety Monitoring</b>  <b>SECOND STEP</b>  N=33 </p> <p> Durvalumab 1500 mg q4w + BSC </p> <p> CT-Scan at 8 weeks </p> <p> Disease Control → Continue Durvalumab  Progression → Center choice </p>
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le patient doit avoir daté et signé un formulaire de consentement approuvé par le CPP en accord avec la législation et les lignes directives. Il doit avoir été obtenu avant l'exécution de toute procédure liée au protocole ne faisant pas parti de la prise en charge habituelle du patient. Les patients doivent être disposés et en mesure de se conformer aux visites prévues, au calendrier de traitement et aux analyses de laboratoire.</li> <li>2. CBNPC prouvé histologiquement ou cytologiquement. Si le diagnostic est cytologique, un matériel suffisant est nécessaire pour l'évaluation de PD-L1 en immunohistochimie avec au moins 100 cellules tumorales.</li> <li>3. Expression de PD-L1 <math>\geq</math> 25% des cellules tumorales d'après l'évaluation du laboratoire d'anatomopathologie local en utilisant une méthode validée.</li> <li>4. Echantillons tumoraux disponibles pour l'analyse centralisée de PD-L1 en immunohistochimie.</li> <li>5. Pas de mutation EGFR et de réarrangement du gène ALK.</li> <li>6. Stade IV (8<sup>ème</sup> classification TNM) M1a, M1b ou M1c</li> <li>7. ECOG PS = 2 ou 3 malgré un traitement symptomatique optimal.</li> <li>8. Poids supérieur à 30 kg</li> <li>9. Pas de traitement systémique antérieur (chimiothérapie, immunothérapie incluant le durvalumab, inhibiteurs d'EGFR ou ALK) donné comme première ligne de traitement de la maladie avancée ou métastatique. La chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante n'est pas considérée comme une chimiothérapie de la maladie avancée ou métastatique.</li> <li>10. Une irradiation palliative avec un champ limité dans les deux semaines précédant la première dose de durvalumab est autorisée si le poumon n'est pas dans le champ de d'irradiation. Les lésions irradiées ne pourront être utilisées comme lésions cibles.</li> <li>11. Age entre 18 et 75 ans.</li> <li>12. Maladie tumorale mesurable par scanner selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides RECIST 1.1. L'évaluation radiologique doit être effectuée dans les délais indiqués dans le protocole.</li> <li>13. Espérance de vie &gt; 8 semaines selon l'opinion de l'investigateur.</li> <li>14. Fonction biologique adéquate : neutrophiles <math>\geq</math> 1500 cellules/mm<sup>3</sup> ; plaquettes <math>\geq</math> 75 000 cellules/ mm<sup>3</sup> ; hémoglobine <math>\geq</math> 9.0 g/dL ; clairance de la créatinine &gt; 40 mL/min ; ASAT et ALAT <math>\leq</math> 2,5 LNS sauf s'il existe des métastases hépatiques, ASAT et ALAT <math>\leq</math> 5 LNS ; bilirubine sérique <math>\leq</math> 1,5 x LNS (à l'exception des patients</li> </ol>

	<p>présentant un syndrome de Gilbert prouvé (<math>\leq 5 \times \text{LNS}</math>) ou des patients avec des métastases hépatiques (<math>\leq 3 \times \text{LNS}</math>).</p> <p>15. Les autres évaluations détaillées au chapitre 5 du protocole doivent avoir été réalisées dans les délais indiqués.</p> <p>16. Le traitement protocolaire doit débuter dans les 7 jours suivant l'inclusion.</p> <p>17. Preuve de statut post-ménopausique ou test de grossesse sérique ou urinaire négatif pour les patientes non-ménopausées. Les femmes seront considérées comme étant post-ménopausiques après 12 mois d'aménorrhée sans cause médicale alternative. Les critères suivant s'appliquent en fonction de l'âge :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les femmes <math>&lt; 50</math> ans seront considérées comme post-ménopausiques après 12 mois d'aménorrhée ou plus suivant la fin des traitements hormonaux exogènes et si leurs niveaux d'hormone lutéinisante et d'hormone folliculostimulante sont post-ménopausiques selon l'institution ou si elles ont subi une chirurgie de stérilisation (ovariectomie bilatérale ou hystérectomie)</li> <li>- Les femmes <math>\geq 50</math> ans seront considérées comme post-ménopausiques après 12 mois d'aménorrhée ou plus suivant la fin des traitements hormonaux exogènes ou en cas de ménopause radio-induite ou chimio-induite avec cessation des règles depuis plus d'un an ou si elles ont subi une chirurgie de stérilisation (ovariectomie bilatérale, salpingectomie bilatérale ou hystérectomie).</li> </ul> <p>Les femmes en âge de procréer et sexuellement actives avec un partenaire masculin non stérile ou les hommes sexuellement actifs avec une femme en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace avant la première dose de produit à l'étude et 90 jours après la dernière dose de produit. L'abstinence périodique, la méthode des rythmes et la méthode du retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptables.</p>
Critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cancer à petites cellules pur ou mixte.</li> <li>2. Mutation tumorale activatrice connue de HER ou BRAF, ou mutation au site d'épissage de l'exon 14 de c-MET ou réarrangement connu du gène ROS1.</li> <li>3. Métastase cérébrale symptomatique ou asymptomatique.</li> <li>4. Méningite carcinomateuse.</li> <li>5. Antécédent de maladies inflammatoires ou auto-immunes ou maladies inflammatoires ou auto-immunes actives (incluant les maladies inflammatoires de l'intestin [par exemple colite ou maladie de Crohn], lupus érythémateux systémique, sarcoïdose ou syndrome de Wegener [granulomatose avec polyangéite, maladie de Basedow, polyarthrite rhumatoïde, hypophysite, uvéite...]). A l'exception de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les patients présentant un vitiligo ou une alopécie.</li> <li>- Les patients présentant une hypothyroïdie (par exemple suite à un syndrome d'Hashimoto) stable sous traitement hormonal substitutif.</li> <li>- Toute affection cutanée chronique ne nécessitant pas de traitement systémique.</li> <li>- Les patients sans maladie active dans les 5 dernières années peuvent être inclus après consultation de l'IFCT.</li> <li>- Les patients présentant une maladie cœliaque contrôlée avec uniquement un régime alimentaire.</li> </ul> </li> <li>6. Traitement immunosuppresseur incluant la corticothérapie systémique à une dose supérieure à 10 mg/ jour de prednisone ou équivalent dans les 15 jours précédant l'inclusion. La corticothérapie inhalée, nasale ou topique est autorisée.</li> <li>7. Antécédent de transplantation allogénique d'organe.</li> <li>8. Bronchopneumopathie Chronique Obstructive de stade 4 (très sévère, VEMS <math>&lt; 30\%</math> de la valeur prédite).</li> <li>9. Insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA 4 (New York Heart Association).</li> </ol>

	<p>10. Pneumopathie interstitielle diffuse pré-existante.</p> <p>11. Antécédent d'autre cancer, à l'exception de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer traité de façon curative et sans maladie active <math>\geq</math> 2 ans avant la première dose de produit à l'étude et faible risque de récurrence.</li> <li>- Cancer de la peau non-mélanome traité de façon adéquate ou lentigo malin sans preuve de maladie.</li> <li>- Carcinome in situ traité de façon adéquate sans preuve de maladie résiduelle.</li> </ul> <p>Les patients présentant un adénocarcinome de la prostate dans les 5 dernières années peuvent être inclus en cas de cancer de la prostate localisé.</p> <p>12. Vaccin vivant atténué reçu dans les 30 jours précédant.</p> <p>13. Traitement par un autre traitement expérimental ou participation à un autre essai clinique thérapeutique.</p> <p>14. Allergie connue ou hypersensibilité au produit à l'étude ou à l'un de ces excipients.</p> <p>15. Chimiothérapie, médicament expérimental, thérapie biologique, hormonothérapie concomitants pour le traitement du cancer. L'utilisation concomitante d'une hormonothérapie pour une maladie non liée au cancer (par exemple traitement hormonal substitutif) est autorisée.</p> <p>16. Chirurgie majeure dans les 28 jours précédant la 1<sup>ère</sup> dose de produit à l'étude ou chirurgie planifiée pendant le traitement.</p> <p>17. Maladie intercurrente non contrôlée incluant mais non limitée à : infection active ou en cours, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, hypertension non contrôlée, angine de poitrine instable, arythmie cardiaque, maladie pulmonaire interstitielle, maladie gastro-intestinale chronique sérieuse associée à des diarrhées ou maladie psychiatrique/condition sociale qui limiteraient la compliance à l'étude, augmenteraient substantiellement le risque d'effet indésirable ou compromettraient la capacité du patient à donner son consentement éclairé signé.</p> <p>18. Infection active incluant la tuberculose, l'hépatite B (test positif de l'antigène de surface Ag HBs) et l'hépatite C. Les patients positifs pour les anticorps de l'hépatite C (VHC) sont éligibles si la PCR est négative pour l'ARN du VHC. Antécédent de tuberculose maladie ou de primo-infection patente pour laquelle on n'a pas la trace ou la preuve d'un traitement anti-tuberculeux actif (si doute consulter l'IFCT).</p> <p>19. Patient porteur du virus de l'immunodéficience humaine (anticorps anti-VIH 1 / 2 positif).</p> <p>20. Toute condition qui selon l'investigateur pourrait compromettre la compliance au traitement et au suivi.</p> <p>21. Patient non couvert par une assurance maladie nationale</p>
Examens à réaliser	<p><u>Période de sélection</u> : examen clinique (poids, taille, PS, TA, pouls, température), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ALAT, ASAT, bilirubine, phosphatase alcaline, créatinine, albumine, pré-albumine, calcium, magnésium, sodium, potassium, chlorure, phosphate, CRP, LDH, glucose, lipase, TSH et T4 libre si TSH anormale, troponine, CK, test de grossesse, sérologies VHB, VHC), bandelette urinaire, imagerie tumorale (EVA1) : scanner thoracique et abdominal injecté sauf contre-indication, IRM ou scanner cérébral injecté sauf contre-indication, score de Charlson, questionnaires EORTC QLQ-C30/QLQ-LC13 et EQ-5D.</p> <p><u>Avant chaque cycle</u> : examen clinique (poids, PS, TA, pouls, température), recueil des événements indésirables et traitements concomitants significatifs, hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ALAT, ASAT, bilirubine, phosphatase alcaline, créatinine, albumine, pré-albumine, calcium, magnésium, sodium, potassium, chlorure, phosphate, CRP, LDH, glucose, lipase, TSH et T4 libre si TSH anormale, troponine, CK).</p> <p><u>Toutes les 8 semaines</u> : scanner thoracique, abdominal et cérébral injecté sauf contre-indication, questionnaires EORTC QLQ-C30/QLQ-LC13 et EQ-5D.</p> <p><u>A la fin de traitement</u> : examen clinique (poids, PS, TA, pouls, température), recueil des événements indésirables et traitements concomitants significatifs.</p>

BIO-IFCT-1802	<p><u>Prélèvements tissulaires</u> : Les prélèvements tissulaires seront récupérés pour l'analyse centralisée du TMB.</p> <p><u>Prélèvements sanguins</u> : 2 tubes cell-free DNA et 2 tubes secs au moment du bilan de sélection, à 8 semaines et au moment de la progression. L'objectif de cette étude translationnelle est d'étudier le TMB et les altérations génétiques dans l'ADN tumoral circulant ainsi que les autres facteurs prédictifs et pronostiques.</p>
---------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------