

Analyse de l'efficacité et de la tolérance de deux schémas thérapeutiques d'association de nivolumab et ipilimumab chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique dMMR et/ou MSI: étude GERCOR de phase II en deux étapes, ouverte, randomisée, non comparative (NIPISAFE)

RÉSUMÉ

NIPISAFE G-106 PRODIGE 74

Numéro EudraCT : 2020-004366-19

Promoteur	GERCOR 151 Rue du Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France Tél. : +33 (0) 1 40 29 85 00 Fax : +33 (0) 1 40 29 85 08
Contact Médical	Dr Marie-Line GARCIA LARNICOL GERCOR Tél. : +33 (01) 40 29 85 04 Email : marie-line.garcia-larnicol@gercor.com.fr
Investigateur Coordonnateur	Dr Romain COHEN Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint Antoine 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France Tél. : +33 (01) 49 28 23 29 Email : romain.cohen@aphp.fr
Investigateurs Co- Coordonnateurs	Prof Thierry ANDRÉ Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint Antoine Email : thierry.andre@aphp.fr
Coordinateur Scientifique	Prof Christophe BORG Service d'oncologie médicale, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon Email : christophe.borg@efs.sante.fr
Comité de pilotage	Prof Christophe TOURNIGAND Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Henri Mondor Email : christophe.tournigand@aphp.fr Prof Magali SVRCEK Service d'Anatomopathologie, Hôpital Saint Antoine Email : magali.svrcek@aphp.fr
Méthodologiste / Statisticien	Dewi VERNEREY, PhD Méthodologie et Qualité de Vie en Oncologie (INSERM 1098), Université de Besançon, PCBio, 3 Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France Email : dvernerey@chu-besancon.fr

Résumé Version 1.3 – 28 janvier 2021

ABBREVIATIONS ET DEFINITIONS DES TERMES

Abréviations	Définitions
EI	Événement indésirable
ALP	Phosphatase alcaline
ALT	Alanine aminotransférase
ANC	Nombre absolu de neutrophiles
AST	Aspartate aminotransférase
BRAF	homologue B1 de l'oncogène viral du sarcome murin v-Raf
ACE	Antigène carcinoembryonnaire
CT	Tomodensitométrie
CTCAE	Critères communs de toxicité des événements indésirables
ctDNA	ADN tumoral circulant
dMMR	Réparation de discordance défectueuse
ECG	Électrocardiogramme
ECOG PS	Indice de performance du Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Formulaire de rapport de cas électronique
EGFR	Récepteur du facteur de croissance épidermique
EMA	Agence européenne des médicaments
FDA	La Food and Drug Administration
HAS	Autorité nationale de la santé
HBV	Virus de l'hépatite B
HCV	Virus de l'hépatite C
HIV	Virus de l'immunodéficience humaine
IHC	Immunohistochimie
iRECIST	Critères d'évaluation de la réponse immunitaire dans les tumeurs solides
IV	Perfusion intraveineuse
LDH	Lactate déshydrogénase
LLN	Limite inférieure normale
CCRm	Cancer colorectal métastatique
MRI	Imagerie par résonance magnétique
MSI	Instabilité des microsatellites
MSS	Microsatellite stable
NCCN	Réseau national complet du cancer
NCI-CTCAE	Critères de terminologie communs de l'Institut national du cancer pour les événements indésirables
NGS	Séquençage de nouvelle génération
ORR	Taux de réponse global

Abréviations	Définitions
OS	La survie globale
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PD	Pharmacodynamique
PD	Progression de la maladie
PD1	Programmed death-1
PDL1	Anticorps anti Programmed death-ligand 1
SSP	Survie sans progression
PK	Pharmacocinétique
pMMR	Réparation efficace des instabilités micro-satellites
PR	Réponse partielle
PUMa	Protection Universelle Maladie
q2w	Toutes les 2 semaines
q3w	Toutes les 3 semaines
q4w	Toutes les 4 semaines
HRQoL	Qualité de vie liée à la santé
RECIST	Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides
SAE	Événement indésirable grave
SD	Maladie stable
EIAT	Événements indésirables associé au traitement
ULN	Limite supérieure normale

RÉSUMÉ

ETUDE N ° Numéro EudraCT	NIPISAFE G-106 PRODIGE 74 2020-004366-19
TITRE	Analyse de l'efficacité et de la tolérance de deux schémas thérapeutiques d'association de nivolumab et ipilimumab chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique dMMR et/ou MSI : étude GERCOR de phase II ouverte, randomisée, non comparative, deux étapes (NIPISAFE)
PROMOTEUR	GERCOR
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr Romain COHEN Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France Email : romain.cohen@aphp.fr
INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ÉTUDE	<p>Les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) présentant un déficit du système de réparation des mésappariements de l'ADN appelé système MMR (MisMatch Repair ; déficient MMR [dMMR]) ou une instabilité microsatellitaire (MSI) se sont révélés beaucoup plus sensibles à l'immunothérapie que ceux présentant des tumeurs de type proficient MMR (pMMR) et microsatellite stable (MSS).</p> <p>L'étude de preuve de concept de phase II MK-3475-016 de Le et al. a montré l'efficacité du pembrolizumab, un anticorps anti-programmed death-1 (PD1), dans le contexte des cancers MSI/dMMR. Fait important, dans l'étude de phase III KEYNOTE-177, il a été récemment démontré que le pembrolizumab améliore la survie sans progression (SSP) des patients atteints d'un CCRm MSI/dMMR en première intention par rapport à une chimiothérapie standard associée à un traitement ciblé..</p> <p>Les résultats de l'étude de phase II CheckMate 142 ont confirmé l'inhibition du point de contrôle immunitaire en tant que stratégie thérapeutique révolutionnaire pour le CCRm MSI/dMMR. Cet essai non randomisé a évalué nivolumab avec ou sans ipilimumab chez des patients atteints de CCRm MSI/dMMR préalablement prétraités. La plupart (71%) des 74 patients traités par nivolumab en monothérapie (3 mg/kg) avaient déjà reçu plusieurs lignes de traitement au préalable (≥3 traitements). Le taux de réponse objectif (ORR) et le taux de contrôle de la maladie (DCR) avec nivolumab seul étaient de 34% et 62%, respectivement. Avec un suivi médian de 21 mois, la médiane de la SSP et de la survie globale (SG) n'a</p>

pas encore été atteinte. Des améliorations cliniquement significatives du fonctionnement, des symptômes et de la qualité de vie (QdV) ont été observés. Des événements indésirables (EI) associé au traitement (EIATs) de grade 3-4 sont survenus chez 20% des patients.

Sur 119 patients avec un CCRm MSI/dMMR traités par nivolumab et ipilimumab dans l'étude CheckMate 142 (nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines, 4 doses, suivis de nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à progression de la maladie [PD]), 76% avaient reçu au moins deux lignes de traitement antérieures. Avec un suivi médian de 25,4 mois, l'association nivolumab plus ipilimumab a montré des résultats encourageants avec un ORR de 58% et une SSP à 1 an de 71%. Des EIATs de grade 3-4 sont survenus chez 32% des patients. Des EIATs liés à l'immunité (par exemple, des événements endocriniens, gastro-intestinaux, hépatiques, pulmonaires, rénaux et cutanés) ont été signalés chez 56% des patients (tous grades) ; 24% ont eu des EIs d'origine immunologique de grade 3 ou 4 et 20% des événements endocriniens de grade 1-2 (principalement dysthyroïdie). La grande majorité des EIATs liés au système immunitaire ont été observés au cours des 6 premiers mois de traitement.

Dans l'étude de phase II NIPICOL (NCT03350126), 57 patients avec un CCRm MSI/dMMR ont été traités par nivolumab et ipilimumab selon le schéma posologique de CheckMate 142. Comme dans CheckMate 142, les taux de SSP à 6 mois et à 1 an étaient de 75% et 71%, respectivement. Dans l'ensemble, 56% des patients ont présenté des EI de grade 3-4. L'objectif principal de cette étude était de comparer les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) v1.1 et les critères immunitaires RECIST (iRECIST) pour l'évaluation de le DCR à 12 semaines : avec une seule pseudo-progression (parmi 57 patients). Le DCR à 12 semaines n'était pas différent entre RECIST v1.1 et iRECIST. Compte tenu des résultats de l'étude CheckMate 142, la Food and Drug Administration (FDA) a accordé une approbation accélérée au nivolumab plus ipilimumab pour le traitement des patients atteints de CCRm MSI/dMMR ayant progressé sous fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan en juillet 2018. Le schéma posologique recommandé pour cette indication est le nivolumab 3 mg/kg par voie intraveineuse (IV) suivi d'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses, puis nivolumab à la dose de 240 mg toutes les 2 semaines.

Depuis 2017, la posologie de nivolumab a été largement modifiée. Bristol-Myers Squibb (BMS) possède des autorisations nécessaires pour modifier la posologie. La dose unique proportionnelle de nivolumab (3 mg/kg IV toutes les 2 semaines) a été remplacée par des doses fixes de 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines en monothérapie pendant l'entretien après induction par nivolumab et ipilimumab. Les arguments en faveur d'un traitement à dose fixe étaient que le schéma serait plus facile à appliquer et réduirait les erreurs de prescription, de production et le nombre de manipulations permettant de limiter le risque infectieux.

Même si ce schéma posologique a été approuvé par les autorités (FDA, Agence européenne des médicaments [EMA] et autorités françaises), des doutes subsistent. Cette modification de dose était basée sur une modélisation pharmacocinétique (PK) de population et des analyses de réponse à l'exposition pour la sécurité et l'efficacité. Pour cette raison, l'Autorité Nationale de la Santé (HAS), dans son rapport publié le 5 décembre 2018, s'interroge sur « l'intérêt clinique d'un tel changement de posologie sans données cliniques et de sécurité ».

Par ailleurs, la dose fixe de 240 mg était basée sur son équivalence avec 3 mg/kg pour un poids médian de 80 kg, ce qui ne reflète pas le poids moyen précis des patients atteints de cancer en Europe. Une option posologique de nivolumab, 480 mg toutes les 4 semaines, a été évaluée dans l'essai CheckMate 384. L'étude a montré que cette posologie était associée à une efficacité et une sécurité similaire à la dose standard de 240 mg toutes les 2 semaines chez les patients atteints d'un du cancer du poumon non à petites cellules avancé. Ces études d'équivalence se sont concentrées principalement sur le carcinome rénal, le mélanome métastatique et le cancer du poumon non à petites cellules et se pose la question de l'utilisation de la dose mentionnée dans les cancers MSI/dMMR CCRm.

La question de la posologie est encore plus importante dans le cas de l'association nivolumab et ipilimumab. Cette association a montré un taux plus élevé d'EI de grade 3-4 (32%) par rapport au nivolumab seul (21%) chez les patients atteints de MSI/dMMR CCRm. De nouvelles modalités de schémas posologiques sont actuellement en cours d'évaluation. Par conséquent, la modification de la posologie chez les patients traités par l'association de ces médicaments doit être étroitement surveillée pour des raisons de sécurité. À ce jour, les autorités mondiales n'ont pas autorisé le

	<p>changement de dose pendant le traitement concomitant (induction), mais seulement après l'administration complète d'ipilimumab.</p> <p>L'essai CheckMate 8HW (NCT04008030 ; recrutement en cours) compare le bénéfice clinique de nivolumab plus ipilimumab, nivolumab en monothérapie ou de la chimiothérapie standard dans le CCRm MSI/dMMR comme traitement de première ou de deuxième intention. Le schéma dans le bras de l'association (bras B) est le suivant : nivolumab 240 mg plus ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines, 4 cycles (4 perfusions de nivolumab, 4 perfusions d'ipilimumab) suivis de nivolumab 480 mg toutes les 4 semaines jusqu'à progression RECIST ou toxicité limitante (maximum 2 ans de traitement). Pour les patients du bras chimiothérapie standard (bras C), un cross over est possible en cas de PD avec un autre schéma de nivolumab et d'ipilimumab (nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines plus ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines, 2 cycles [4 perfusions de nivolumab et 2 perfusions d'ipilimumab] suivies de nivolumab 480 mg toutes les 4 semaines plus ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines). Ces deux schémas de nivolumab et d'ipilimumab ne seront pas comparés.</p> <p>Compte tenu de ce qui précède, l'étude NIPISAFE évaluera deux schémas d'administration différents de l'association nivolumab et ipilimumab en termes de toxicité et d'efficacité chez les patients avec un CCRm MSI/dMMR afin d'identifier le schéma d'association avec un niveau d'activité clinique plus élevé et une toxicité moindre.</p>
OBJECTIF	Identifier un schéma d'association de nivolumab et d'ipilimumab avec un niveau d'activité clinique élevé, mais avec une toxicité plus faible chez les patients MSI/dMMR CCRm.
PHASE CLINIQUE	Phase II, randomisée
MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL(AUX)	Nivolumab Ipilimumab
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	<p>Primaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer le profil de tolérance (EI de grade 3 ou 4) selon les Critères de terminologie communs NCI pour les événements indésirables (NCI CTCAE) v5.0 de deux schémas d'association différents de nivolumab plus ipilimumab pendant les 24 premières semaines de traitement, - Evaluer la SSP à la semaine 24 dans les deux schémas combinés.

Secondaire :

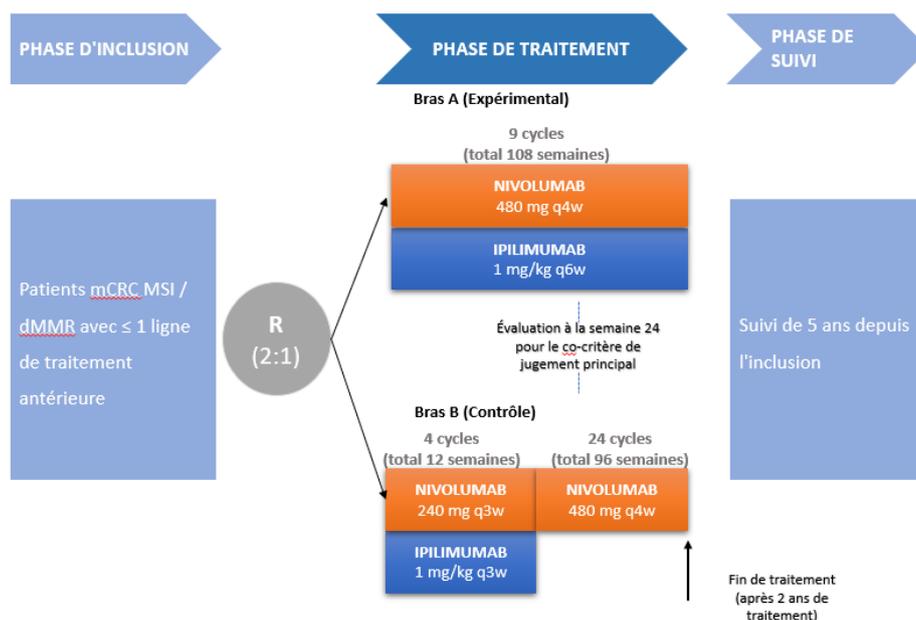
- Evaluer la tolérance (EI, EI liés au traitement et EI d'origine immunitaire [iAE]) des deux schémas d'association,
- Evaluer l'ORR de deux schémas d'association aux semaines 24 et 48, et à 2 ans (RECIST v1.1),
- Evaluer la SSP des deux schémas d'association à la semaine 48 et à 2 ans (RECIST v1.1),
- Evaluer la SSP des deux schémas d'association aux semaines 24, 48, et à 2 ans (iRECIST),
- Evaluer la SG des deux schémas d'association à la semaine 48 et à 2 ans (RECIST v1.1),
- Evaluer le pourcentage de patients ayant reçu des médicaments immunomodulateurs concomitants (par exemple, corticostéroïdes, infliximab, mycophénolate mofétil),
- Evaluer le pourcentage de patients ayant reçu un traitement hormonal substitutif pour des toxicités endocriniennes d'origine immunologique,
- Evaluer le délai médian d'apparition et le délai médian de résolution (grade 3-4) des EI graves (EIG) et des TRAE,
- Evaluer les changements dans la HRQoL et les résultats rapportés par les patients (Organisation européenne pour la recherche et le traitement [EORTC] QLQ-C30 et version NCI-Patient-Reported Outcomes des Common Terminology Criteria for Adverse Events [PRO-CTCAE]).

Exploratoire :

- Explorer des biomarqueurs potentiellement associés à l'efficacité clinique dans les deux schémas d'association,
- Explorer les biomarqueurs potentiels associés à la résistance à l'immunothérapie,
- Evaluer la corrélation entre les paramètres de toxicité/efficacité et PK,
- Evaluer la corrélation entre la toxicité/efficacité et la présence de sarcopénie,
- Identifier les biomarqueurs prédictifs de la résistance au nivolumab et à l'ipilimumab,
- Identifier les changements différentiels du microenvironnement tumoral,
- Identifier les changements différentiels dans les cellules tumorales.

<p>CRITERES D'EVALUATION DE L'ÉTUDE</p>	<p>Co-primaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EI de grade 3 ou 4 au cours des 24 premières semaines (NCI CTCAE v5.0), - SSP à la semaine 24 (RECIST v1.1). <p>Secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EI (NCI CTCAE v5.0), - EI et iAE liés au traitement, - ORR aux semaines 24 et 48, et à 2 ans (RECIST v1.1), - SSP à la semaine 48 et à 2 ans (RECIST v1.1), - SSP et ORR aux semaines 24 et 48, et à 2 ans (iRECIST), - SG aux semaines 24 et 48, et à 2 ans (RECIST v1.1), - Pourcentage de patients ayant reçu en concomitance des médicaments immunomodulateurs (par exemple, corticostéroïdes, infliximab, mycophénolate mofétil), - Pourcentage de patients ayant reçu un traitement hormonal substitutif pour des toxicités endocriniennes d'origine immunologique, - Délai médian d'apparition, délai médian de résolution (grade 3-4) des EI graves (EIGS) et EIATs, - HRQoL (EORTC QLQ-C30 et NCI-PRO-CTCAE). <p>Exploratoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de biomarqueurs sélectionnés, qui peuvent inclure, toutefois sans s'y limiter, l'expression de PD1, la mutation <i>BRAF</i>, le mécanisme sous-jacent du déficit en MMR (syndrome de Lynch vs sporadique), - Evaluation des biomarqueurs potentiellement associés à la résistance à l'immunothérapie - Corrélation entre la toxicité/efficacité et la pharmacocinétique, - Corrélation entre la toxicité/efficacité et la sarcopénie, - Identification de biomarqueurs prédictifs de résistance au nivolumab et à l'ipilimumab, - Association entre les résultats et les changements dans le microenvironnement tumoral et les cellules tumorales.
--	---

<p>SCHÉMA DE L'ÉTUDE</p>	<p>Il s'agit d'une étude de phase II randomisée non comparative en deux étapes avec un co-critère principal (toxicité et SSP) pour évaluer deux schémas différents de l'association nivolumab et ipilimumab en termes de toxicité et d'efficacité chez des patients avec un CCRm MSI/dMMR dans le but d'identifier un schéma avec un niveau d'activité clinique plus élevé et une toxicité plus faible.</p> <p>Les patients seront randomisés selon le ratio 2 : 1 et recevront l'un des traitements suivants :</p> <p>Bras A (expérimental) : <u>Traitement pendant 108 semaines (un cycle = 12 semaines ; 9 cycles) :</u> Nivolumab 480 mg toutes les 4 semaines (27 perfusions) et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines (18 perfusions) pour un total de 24 mois de traitement (ou moins en cas de progression RECIST ou de toxicité limitante, selon l'événement qui arrive en premier).</p> <p>Bras B (contrôle) : <u>Induction de 12 semaines (un cycle = 3 semaines ; 4 cycles) :</u> Nivolumab 240 mg et ipilimumab 1 mg / kg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (4 perfusions de nivolumab et d'ipilimumab), <u>Maintenance de 96 semaines (un cycle = 4 semaines ; 24 cycles) :</u> Nivolumab 480 mg toutes les 4 semaines pendant 24 cycles (24 perfusions) pour un total de 24 mois de traitement (ou moins en cas de progression RECIST ou de toxicité limitante, selon l'événement qui arrive en premier).</p> <p>Figure. Schéma de l'étude</p>
---------------------------------	--



Abréviations : MSI, instabilité des microsatellites; dMMR réparation des mésappariements de l'ADN déficient, mCRC, cancer colorectal métastatique ; q3w, toutes les 3 semaines; q4w, toutes les 4 semaines, q6w, toutes les 6 semaines

En cas de suspicion de pseudo-progression (progression selon RECIST v1.1, mais amélioration de la symptomatologie du patient), il sera autorisé de poursuivre le traitement et d'évaluer l'état de la maladie avec une nouvelle tomodensitométrie (CT-scan) à 4 semaines.

- **En cas de PD confirmée**, le traitement sera arrêté.
- **En cas de PD non confirmée**, le traitement sera poursuivi selon le calendrier du protocole.

Chirurgie:

Chirurgie, si applicable, de la ou des masse(s) tumorale(s) résiduelle(s): La chirurgie est autorisée au-delà des 24 premières semaines de traitement. Elle doit être effectuée dans les 4 semaines (+/- 1 semaine) après la dernière dose reçue ou dès résolution des toxicités.

Après la chirurgie, le traitement peut reprendre dans les 4 semaines (+/- une semaine) ; après ce délai, le patient ne pourra pas reprendre le traitement dans le cadre de l'étude.

Le traitement de l'étude sera administré pour un total de 24 mois à compter de l'inclusion, dans les deux bras, sur décision de l'investigateur en fonction des résultats de la tolérance du traitement avant la chirurgie et de la capacité du patient à recevoir le traitement en fonction de son état général postopératoire.

	<p>Autre traitement anticancéreux:</p> <p>D'autres traitements anticancéreux prévus pour permettre un meilleur contrôle de la maladie (comme, mais sans s'y limiter, la radiofréquence, la radiothérapie) peut être réalisé à condition qu'il soit réalisé après les 24 premières semaines de traitement.</p> <p>Le traitement de l'étude sera administré pour un total de 24 mois à compter de l'inclusion, dans les deux bras, tous les traitements anti-cancéreux seront inclus dans cette période.</p> <p>Tout autre stratégie de soin d'urgence peuvent être mis en œuvre à tout moment au cours de l'étude.</p>
<p>NOMBRE DE PATIENTS</p>	<p>Un total de 96 patients est requis.</p>
<p>LA POPULATION DE L'ÉTUDE</p> <p>CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Formulaire de consentement éclairé du patient signé et daté et volonté de se conformer à toutes les procédures de l'étude et disponibilité pour la durée de l'étude, 2. Âge \geq 18 ans, 3. Indice de performance ECOG (PS) 0,1, ou 2, 4. Adénocarcinome colorectal confirmé histologiquement ou cytologiquement, 5. Maladie avancée ou métastatique documentée ne convenant pas à une résection chirurgicale complète, 6. Au moins une lésion mesurable évaluée par scanner (CT-scan) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) selon RECIST v1.1 et possibilité pour le patient d'effectuer des évaluations régulières. Les participants présentant des lésions dans un champ précédemment irradié comme seul site de maladie mesurable seront autorisés à être inclus à condition que la ou les lésions aient démontré une progression claire et puissent être mesurées avec précision, 7. Statut tumoral dMMR et/ou MSI défini par : <ul style="list-style-type: none"> - Perte d'expression de la protéine MMR par immunohistochimie faite sur la recherche des 4 anticorps (anti-MLH1, anti-MSH2, anti-MSH6 et anti-PMS2), <p>NB : en cas de perte isolée d'une protéine en ICH obligation de confirmation du statut MSI par PCR.</p>

- et/ou \geq deux marqueurs instables par réaction en chaîne de la pentaplex polymérase (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 et NR-27),
- NB : si uniquement deux marqueurs instables en pentaplex, il est nécessaire d'obtenir une confirmation du statut dMMR en immunohistochimie ou par comparaison au tissu sain,
- NB : L'accord du sponsor (GERCOR) est obligatoire pour inclure le patient (le dossier du patient sera vérifié pour confirmer le statut MSI/dMMR avant inclusion [un fax anonymisé] et la confirmation de l'inclusion du patient sera envoyée par courrier à l'investigateur dans les 24h),
8. Pas ou une ligne de traitement systémique antérieur pour la maladie métastatique :
- Pas de traitement systémique pour la maladie métastatique : si le patient a reçu un traitement néoadjuvant/adjuvant, ce traitement doit être terminé > 6 mois avant le diagnostic de maladie métastatique ou récurrente,
 - Maximum une ligne antérieure de traitement systémique: si le patient a déjà reçu une ligne de traitement systémique dans le contexte métastatique et a connu une progression ou si le patient a reçu un traitement néoadjuvant/adjuvant et a présenté une récurrence dans les ≤ 6 mois après la fin du traitement,
9. Disponibilité d'un échantillon représentatif de la tumeur pour la recherche translationnelle exploratoire ; les échantillons de tissu tumoral, qu'il s'agisse d'un bloc de tissu fixé au formol, inclus en paraffine (FFPE) ou de coupes de tissu tumoral non colorées (minimum de 30 lames chargées positivement) provenant du site primaire ou métastatique,
10. Fonctions hématologique, hépatique et des organes définies par les résultats des tests de laboratoire suivants, obtenus dans les 14 jours précédant le début du traitement à l'étude adéquate telle que définie ci-dessous :
- Bilan hématologique :
 - o Globules blancs $> 2000/\mu\text{L}$;
 - o Neutrophiles $> 1500/\mu\text{L}$;
 - o Plaquettes $> 100,000/\mu\text{L}$;
 - o Hémoglobine $> 9,0 \text{ g/dL}$;
 - Fonction rénale adéquate :
 - o Taux de créatinine sérique $< 150\mu\text{M}$;
 - Fonction hépatique adéquate :

o Bilirubine sérique $\leq 1,5$ x limite supérieure de la normale (LSN) ;
o Phosphatase alcaline (PAL) ≤ 3 x LSN;
o Alanine aminotransférase (ALT) $\leq 3,0$ x LSN;
o Aspartame aminotransférase (AST) $\leq 3,0$ x LSN;
o Temps de prothrombine (PT)/rapport normalisé international (INR) et PT partiel (PTT) $\leq 1,5$ x LSN sauf si les participants reçoivent un traitement anticoagulant et que leur INR est stable et dans la plage recommandée pour le niveau d'anticoagulation souhaité,

11. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif dans les 7 jours avant de commencer le traitement,

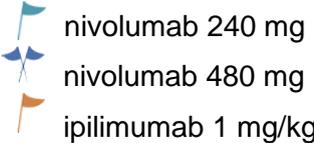
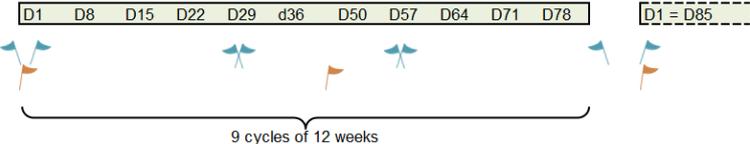
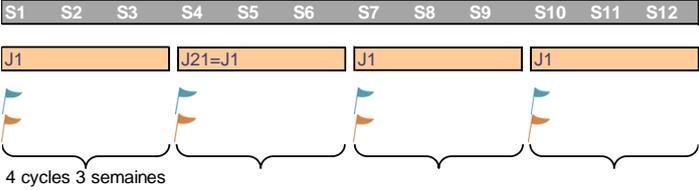
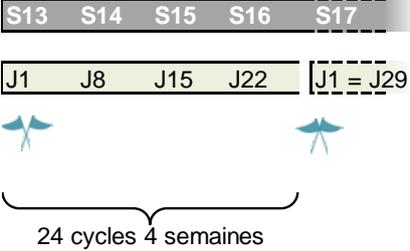
12. Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception efficace avant le début du traitement de l'étude et jusqu'à 5 mois après la dernière administration du traitement à l'étude. Les hommes doivent accepter d'utiliser un préservatif au cours de cette étude et jusqu'à 7 mois suivants l'arrêt du traitement,

13. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale ou Protection Universelle Maladie (Protection Universelle Maladie [PUMa] incluse).

Critère de non-inclusion

1. Métastases cérébrales connues ou métastases leptoméningées,
2. Persistance des toxicités liées à des chimiothérapies antérieures de grade > 1 (NCI CTCAE v5.0; sauf alopecie, fatigue ou neuropathie sensorielle périphérique, qui peut être de grade 2),
3. Thérapie antitumorale concomitante non planifiée (par exemple chimiothérapie, thérapie moléculaire ciblée, radiothérapie, immunothérapie),
4. Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant le début du traitement à l'étude,
5. Traitement antérieur avec un anticorps anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement les voies de co-stimulation des lymphocytes T ou de point de contrôle immunitaire, y compris les thérapies avec des vaccins antitumoraux ou d'autres agents antitumoraux immunostimulants,
6. Patients recevant un médicament expérimental, une thérapie biologique ou immunologique dans les 28 jours précédant le traitement à l'étude,

7. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'étude pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques,
8. Patients atteints d'une maladie auto-immune active, connue ou suspectée. Les patients atteints de diabète de type I, d'hypothyroïdie nécessitant uniquement un remplacement hormonal, de troubles cutanés (tels que le vitiligo, le psoriasis ou l'alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique ou des affections non susceptibles de se reproduire en l'absence d'un déclencheur externe peuvent être recrutés,
9. Antécédents de pneumopathie interstitielle ou de pneumopathie,
10. Patients présentant une affection nécessitant un traitement systémique par corticostéroïdes (>10 mg prednisone par jour ou équivalent) ou par d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours suivant la randomisation. Les stéroïdes inhalés ou topiques et les doses de stéroïdes >10 mg prednisone par jour ou équivalent sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active,
11. Autre tumeur maligne active au cours des 3 années précédentes, sauf :
 - Cancers curables localement qui ont été apparemment guéris (par exemple, cancer épidermoïde de la peau, cancer de la vessie superficielle ou carcinome in situ de la prostate, du col de l'utérus ou du sein) ;
 - Cancer non colorectal lié au syndrome de Lynch en rémission complète depuis plus d'1 an ;
12. Hépatite B active (définie comme ayant un test positif à l'antigène de surface de l'hépatite B [AgHBs] avant la randomisation) du virus (VHB) ou du virus de l'hépatite C (VHC), ou du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les patients ayant déjà eu une infection par le VHB ou une infection par le VHB résolue (définis comme ayant un test HBsAg négatif et un anticorps anti-anticorps anti-hépatite B central) sont éligibles. Les patients positifs pour les anticorps anti-VHC ne sont éligibles que si le test de réaction en chaîne par polymérase est négatif pour l'acide ribonucléique du VHC.
13. Greffe de moëlle osseuse allogénique antérieure ou greffe d'organe solide antérieure,
14. Tout trouble médical grave ou incontrôlé qui, de l'avis de l'investigateur, peut augmenter le risque associé à la participation à l'étude ou à l'administration du médicament à l'étude, nuire à la capacité du participant de recevoir un protocole de thérapie ou interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude,

	<p>15. Allergie/hypersensibilité connue à l'un des composants des agents de l'étude,</p> <p>16. Administration d'un vaccin vivant (atténué) dans les 28 jours suivant le début prévu du traitement à l'étude ou anticipation qu'un tel vaccin vivant atténué serait requis pendant la participation à l'étude,</p> <p>17. Patient sous tutelle ou curatelle ou sous la protection de la justice.</p>
<p>TRAITEMENT DE L'ÉTUDE</p>	<p>Figure. Schéma de traitement</p> <p>  </p> <p>Bras A – expérimental :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 108 semaines ≈ 24 mois : <p>  </p> <p>Bras B - contrôle</p> <ul style="list-style-type: none"> - Induction (12 semaines ≈ 3 mois) : <p>  </p> <ul style="list-style-type: none"> - Maintenance (96 semaines ≈ 22 mois) : <p>  </p>
<p>DUREE DE PARTICIPATION DES PATIENTS</p>	<p>Durée d'inclusion estimée : 18 mois.</p> <p>Inclusion par mois : 6 patients.</p> <p>Durée du suivi (à partir de l'inclusion) : 5 ans.</p>

<p>CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'ÉTUDE</p>	<p>Période d'étude estimée : 80 mois. Date de première inclusion : premier semestre 2021. Date de la dernière visite du patient : premier semestre 2028.</p>
<p>ÉTUDES EXPLORATOIRES</p>	<p><u>Les études translationnelles (obligatoires) comprendront la collecte de :</u></p> <p>Tomodensitométrie (CT-scan)</p> <p>- A la baseline avec les rapports de la dernière évaluation tomodensitométrique précédant la tomodensitométrie de baseline.</p> <p>Prélèvements sanguins (cellules mononucléées du sang périphérique [PBMC], plasma) :</p> <p><i>Pour l'immunomonitoring :</i></p> <p>- A la baseline, aux semaines 12 et 48 (ou à la fin de l'étude en cas de PD avant la semaine 48).</p> <p><i>Pour l'analyse PK/pharmacodynamique (PD) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bras A : <p>- A la baseline, à la fin de la perfusion au jour 1 du cycle 1, échantillon de pré-dose de nivolumab au jour 29 du cycle 1 (avant la 2ème perfusion de nivolumab) ; échantillon de pré-dose d'ipilimumab au jour 43 du cycle 1 (avant la deuxième perfusion d'ipilimumab), échantillon de pré-dose au jour 1 des cycles 2, 3 et 5, et à la fin du traitement,</p> ▪ Bras B : <p>- A la baseline, à la fin de la perfusion le jour 1 du cycle 1, échantillon de pré-dose de nivolumab / ipilimumab le jour 1 du cycle 2 (avant la deuxième perfusion de nivolumab / ipilimumab), échantillon de pré-dose le jour 1 du Cycle 3, 5, 8 et 14, et à la fin du traitement,</p> <p>Pour l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) :</p> <p>- A la baseline, au jour 29 cycle 1 (bras A uniquement), au jour 1 cycle 2 (bras B uniquement), aux semaines 12 et 48, et à la fin du traitement (ou à la fin de l'étude en cas de PD avant la semaine 48).</p> <p>Échantillon de tissu tumoral (pièce d'archive ou échantillon de tumeur FFPE frais provenant de la tumeur primaire et/ou de la maladie métastatique). Si le bloc tumoral n'est pas disponible, ≥30 lames coupées</p>

dans les 2 semaines suivant l'expédition au laboratoire désigné seront acceptées comme alternative) :

- A la baseline.

Les études translationnelles (**facultatives**) comprendront la collecte de :

Biopsies tumorales à l'aiguille fine (sous échographie ou tomodensitométrie) pour l'étude de la résistance au nivolumab et à l'ipilimumab chez les patients progressifs (en l'absence de contre-indication).

Les objectifs des analyses translationnelles seront , sans y être limités, à :

- Confirmation centralisée du statuts MSI/dMMR,
- Immunomonitoring,
- Évaluation de l'association entre la toxicité/efficacité et la présence de sarcopénie,
- Évaluation de l'association entre la toxicité/efficacité et PK/PD,
- Rechercher si les biomarqueurs potentiels sont prédictifs de l'efficacité, ce qui peut inclure l'expression de points de contrôle immunitaires, le mécanisme sous-jacent du déficit en MMR, la mutation BRAF et la charge de mutation tumorale,
- Exploration des corrélations potentielles avec les résultats cliniques des patients MSI/dMMR CCRm traités avec des ICPs, par exemple taux de réponse au traitement, SSP et SG,
- Exploration des nouveaux biomarqueurs potentiels en utilisant le séquençage de l'ARN tumoral, l'immunochimie épigénomique et multiplex,
- Validation avec une approche ciblée de séquençage de nouvelle génération (NGS) de biomarqueurs potentiels spécifiques identifiés par l'analyse des données d'exome de tumeurs MSI/dMMR traitées par des ICPs chez des patients inclus dans l'essai NIPICOL (NCT03350126),
- Identification des changements différentiels du microenvironnement tumoral,
- Identification des changements différentiels dans les cellules tumorales.

En cas de chirurgie sur la /les masse(s) tumorale(s) résiduelle(s) réalisée pendant l'étude : des échantillons de tissus tumoraux, si disponibles,

	<p>seront sélectionnés par les pathologistes locaux et envoyés au Service d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital Saint Antoine (Paris) afin d'être analysés rétrospectivement de manière centralisée (Pr SVRCEK,). Les caractéristiques anatomopathologiques de la régression tumorale liée à l'immunothérapie, y compris l'infiltrat immunitaire (densités modérées à élevées de lymphocytes ayant infiltrés la tumeur, plasmocytes, agrégats lymphoïdes et macrophages), ainsi que les caractéristiques de cicatrisation / réparation des plaies (fibrose proliférative et néovascularisation immatures), seront évaluées.</p>
<p>ANALYSES STATISTIQUE</p>	<p>Il s'agit d'une étude de phase II randomisée, non comparative, en deux étapes avec un co-critère d'évaluation principal (SSP, le taux de toxicité) avec des patients randomisés selon un ratio 2 (bras expérimental A) : 1 (bras contrôle B).</p> <p>Dans le bras expérimental, selon la conception en deux étapes de Bryant et Day avec une erreur unilatérale de type I de 5% et une puissance de 80%, il sera nécessaire d'obtenir 60 patients évaluable pour vérifier les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - H0 : un taux de SSP $\leq 55\%$ et un taux de toxicité de grade 3-4 $\geq 65\%$ à 24 semaines seront considérés comme inintéressants pour poursuivre l'évaluation. - H1 : Le résultat attendu correspond à un taux de SSP de 75% et un taux de toxicité de grade 3-4 de 45% à 24 semaines. <p>L'hypothèse H1 est basée sur les données suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le taux de SSP attendu à 6 mois de 75% : données de l'essai CheckMate 142 et de l'étude NIPICOL. - Le taux de toxicité attendu (grade 3 ou 4 EI) de 45% est basé sur : <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'essai CheckMate 142 : 32% des patients (N = 119) avec des TRAE de grade 3 ou 4, ▪ L'essai NIPICOL : 56% des patients (N = 57) avec des EI de grade 3 ou 4.

Dans la première étape, une analyse intermédiaire sera effectuée pour la SSP et le statut de toxicité à 24 semaines pour les 25 premiers patients évaluable dans le bras expérimental A. Aucun autre patient ne sera randomisé :

- si 15 (60%) ou moins de 15 patients sont vivants et sans progression à 24 semaines, aucun patient supplémentaire ne sera randomisé,
- et / ou si 10 (40%) ou moins de 10 patients sont identifiés sans EI de grade 3-4 à 24 semaines.

Dans le cas contraire, nous poursuivrons l'inclusion en randomisant 35 patients supplémentaires dans le bras expérimental A afin d'atteindre un total de 60 patients évaluable.

Le traitement sera déclaré inintéressant :

- si 38 (63%) ou moins de 38 patients sont vivants et sans progression à 24 semaines,
- si 24 (43%) ou moins de 24 patients sont identifiés sans EI de grade 3-4 à 24 semaines.

Sinon, le traitement sera considéré comme prometteur et intéressant pour une évaluation plus approfondie.

En tenant compte de 5% des patients non évaluable pour la SSP et la toxicité, 64 patients doivent être randomisés dans le bras expérimental A.

Selon le ratio 2 :1, 96 patients doivent être randomisés dans l'étude (64 dans le bras expérimental bras A et 32 dans le bras contrôle B).

La stratification sera établie selon :

- Centre,
- ECOG PS (0-1 ; 2),
- Ligne de traitement (première ligne, deuxième ligne).

CALENDRIER DES PROCEDURES DE L'ETUDE

<i>Bras A expérimental</i>	PHASE D'INCLUSION		PHASE DE TRAITEMENT					PHASE DU SUIVI		
	Visite de dépistage Jour -21 to Jour -7	Visite d'inclusion Jour -7 to Jour 1	Cycles 1-9 (1 cycle = 12 semaines)				Visites d'évaluation Toutes les 12 semaines (+/- 7 jours)	Visite de fin de traitement 28 jours (+/- 7 jours) après le traitement	Visite de suivi Toutes les 12 semaines (+/- 7 jours) pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 1 an après le dernier traitement	Visite de fin d'étude Maximum 5 ans après l'inclusion
			Jour 1 (+/-3 jours)	Jour 29 (+/-3 jours)	Jour 43 (+/-3 jours)	Jour 57 (+/-3 jours)				
<i>Traitement de l'étude</i>										
- Nivolumab 480 mg			X	X		X				
- Ipilimumab 1 mg/kg			X		X					
Consentement éclairé	X									
Critère d'éligibilité	X									
Statut MSI/dMMR	X									
Données démographiques et antécédents médicaux	X									
Examen physique et signes vitaux	X		X	X	X	X	X	X	X	
ECOG PS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECG	X									
CT scan de la baseline et le CR évaluation précédente	X									
Traitement concomitant	X		X	X	X	X	X	X		
Événements indésirables (NCI CTCAE v5.0)	X	X	X	X	X	X	X	X	X (jusqu'à 100 jours après la dernière dose)	
HRQoL (EORTC QLQ-C30 et NCI-PRO-CTCAE)		X	X ⁵				X en cas d'arrêt du traitement lié à la toxicité	X		
HBV / HCV / HIV tests		X								
Tests de laboratoire clinique (biochimie ¹ , hématologie ² , urinalyse ³)		X	X	X	X	X	X	X	X	
TSH, T3 libre et T4		X	X		X		X	X	X	
Test sanguin de grossesse		X	X		X					
CEA et CA19-9		X					X	X	X	
Troponine		X	X Cycle 1 seulement	X Cycle 1 seulement	X Cycle 1 seulement	X Cycle 1 seulement				

<i>Bras A expérimental</i>	PHASE D'INCLUSION		PHASE DE TRAITEMENT					PHASE DU SUIVI		
	Visite de dépistage Jour -21 to Jour -7	Visite d'inclusion Jour -7 to Jour 1	Cycles 1-9 (1 cycle = 12 semaines)				Visites d'évaluation Toutes les 12 semaines (+/- 7 jours)	Visite de fin de traitement 28 jours (+/- 7 jours) après le traitement	Visite de suivi Toutes les 12 semaines (+/- 7 jours) pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 1 an après le dernier traitement	Visite de fin d'étude Maximum 5 ans après l'inclusion
			Jour 1 (+/-3 jours)	Jour 29 (+/-3 jours)	Jour 43 (+/-3 jours)	Jour 57 (+/-3 jours)				
Évaluation de la tumeur (RECIST v1.1)	X						X	X	X	
Statut vital et état de la tumeur (données de réponse / progression)							X	X	X	
Analyse translationnelle										
Échantillons de sang pour PK / PD		X	X à la fin de la perfusion le 1er cycle de jour, pré-dose le jour 1 des cycles 2, 3, 5 pour nivoluma b et ipilimuma b	X échantillo n de pré- dose au jour 29 cycle 1 pour nivolumab uniqueme nt	X Échantillon de pré-dose au jour 43 cycle 1 pour nivolumab uniquement		X si arrêt pour PD avant la semaine 48 pour nivolumab et ipilimumab			
Échantillons de sang (ADNc)		X		X Jour 29 du cycle 1			X aux semaines 12 et 48 (évaluations n° 1 et 4)	X si arrêt pour PD avant la semaine 48		
Échantillons de sang (plasma, PBMC)		X					X aux semaines 12 et 48 (évaluations n° 1 et 4)	X si arrêt pour PD avant la semaine 48		

Bras A expérimental	PHASE D'INCLUSION		PHASE DE TRAITEMENT				PHASE DU SUIVI			
	Visite de dépistage	Visite d'inclusion	Cycles 1-9 (1 cycle = 12 semaines)				Visites d'évaluation	Visite de fin de traitement	Visite de suivi	Visite de fin d'étude
			Jour 1 (+/-3 jours)	Jour 29 (+/-3 jours)	Jour 43 (+/-3 jours)	Jour 57 (+/-3 jours)				
Echantillon de tissu tumoral (archive ou FFPE frais) - obligatoire	X									
Collection d'échantillons de tissus tumoraux en cas de chirurgie pendant l'étude collectés –obligatoire						X au-delà de 24 semaines de traitement (le cas échéant)				
Biopsie tumorale– optionnelle								X en cas de progression	X en cas de progression durant le suivi	

Abréviations: ECOG PS, état de la performance du groupe d'oncologie coopérative de l'Est; PD, progression de la maladie; ECG, électrocardiogramme; PK, pharmacocinétique; PD, pharmacodynamique; RECIST, Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides; EORTC QLQ-C30, Questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) - Core 30; NCI-PRO-CTCAE, version des résultats rapportés par les patients des Critères de terminologie communs pour les événements indésirables; VHB, virus de l'hépatite B; HBC, virus de l'hépatite C; VIH, virus de l'immunodéficience humaine; MSI, instabilité des microsatellites; MMR, réparation des incompatibilités; CT, tomographie; NCI CTCAE, Critères de terminologie communs du NCI pour les événements indésirables; TSH, hormone stimulant la thyroïde; CEA, antigène carcinoembryonnaire; CA19-9, antigène glucidique 19-9; ADNc, ADN tumoral circulant; PBMC, cellule mononucléée du sang périphérique.

¹Biochimie: Ca, Mg, Na, K, Cl, bicarbonate, Créatinine, glucose, bilirubine totale, aspartate aminotransférase sérique (AST), alanine aminotransférase (ALT), phosphatase alcaline (ALP), clairance de la créatinine (formule Cockcroft et Gault ou MDRD); la lactate déshydrogénase (LDH), protéine totale, l'albumine et le phosphate; PT, temps de prothrombine; INR, ratio normalisé international; PTT, PT partiel.

²Hématologie: hémoglobine, plaquettes, globules blancs, y compris numération différentielle (neutrophiles, lymphocytes et monocytes),

³Urinalyse: hémoglobine / érythrocytes / sang, protéines / albumine et glucose.

⁴Événement si le patient ne reçoit pas de traitement.

⁵ Si non réalisé à la visite d'inclusion

Bras B contrôle	PHASE D'INCLUSION		PHASE DE TRAITEMENT			PHASE DU SUIVI		
			Induction	Maintenance				
	Visite de dépistage	Visite d'inclusion	Cycles 1-4 (1 cycle = 3 semaines)	Cycles 5-28 (1 cycle = 4 semaines)	Visites d'évaluation	Visite de fin de traitement	Visite de suivi	Visite de fin d'étude
Jour -21 to Jour -7	Jour -7 to Jour 1	Jour 1 (+/-3 jours)	Jour 1 (+/-3 jours)	Toutes les 12 semaines (+/- 7 jours)	28 jours (+/- 7 jours) après le dernier traitement	Toutes les 12 semaines (+/- 7 jours) pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 1 an après le dernier traitement ou jusqu'à PD ou décès	Maximum 5 ans après l'inclusion du dernier patient	
<i>Traitement de l'étude</i>								
- Nivolumab 240 mg			X					
- Ipilimumab 1 mg/kg			X					
- Nivolumab 480 mg				X				
Consentement éclairé	X							
Critère d'éligibilité	X							
Statut MSI/dMMR	X							
Données démographiques et antécédents médicaux	X							
Examen physique et signes vitaux	X		X	X	X	X	X	X
ECOG PS	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X							
CT scan de la baseline et le CR évaluation précédente	X							
Traitement concomitant	X		X	X	X	X		
Événements indésirables (NCI CTCAE v 5.0)	X	X	X	X	X	X	X	X (jusqu'à 100 jours après la dernière dose reçue)
HRQoL (EORTC QLQ-C30 et NCI-PRO-CTCAE)		X	X ⁵	X	X en cas d'arrêt du traitement lié à la toxicité	X		
HBV / HCV / HIV tests		X						
Tests de laboratoire clinique (biochimie ¹ , hématologie ² , urinalyse ³)		X	X	X	X	X	X	X
TSH, T3 libre et T4		X	X	X	X	X	X	X
Test sanguin de grossesse		X	X	X				
CEA et CA19-9		X			X		X	X
Troponine		X	X					
Évaluation de la tumeur (RECIST v1.1)	X				X		X	X
statut vital et état de la tumeur (données de réponse / progression)					X		X	X
Analyse translationnelle								

Bras B contrôle	PHASE D'INCLUSION		PHASE DE TRAITEMENT			PHASE DU SUIVI		
			Induction	Maintenance				
	Visite de dépistage	Visite d'inclusion	Cycles 1-4 (1 cycle = 3 semaines)	Cycles 5-28 (1 cycle = 4 semaines)	Visites d'évaluation	Visite de fin de traitement	Visite de suivi	Visite de fin d'étude
	Jour -21 to Jour -7	Jour -7 to Jour 1	Jour 1 (+/-3 jours)	Jour 1 (+/-3 jours)	Toutes les 12 semaines (+/- 7 jours)	28 jours (+/- 7 jours) après le dernier traitement	Toutes les 12 semaines (+/- 7 jours) pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 1 an après le dernier traitement ou jusqu'à PD ou décès	Maximum 5 ans après l'inclusion du dernier patient
Echantillons de sang pour PK / PD		X	X en fin de perfusion le Jour 1 Cycle 1, échantillon de pré-dose le Jour 1 Cycles 2 et 3 pour nivolumab et ipilimumab	X Échantillon de pré-dose le jour 1 de Cycles 5, 8 et 14 pour nivolumab et ipilimumab		X si arrêt pour PD avant la semaine 48 pour nivolumab et ipilimumab		
Échantillons de sang (ADNc)		X	X Jour 1 of Cycle 2		X aux semaines 12 et 48 (évaluations n° 1 et 4)	X si arrêt pour PD avant la semaine 48		
Échantillons de sang (plasma, PBMC)		X			X aux semaines 12 et 48 (évaluations n° 1 et 4)	X si arrêt pour PD avant la semaine 48		
Échantillon de tissu tumoral (archive ou FFPE frais) - obligatoire	X							
Collection d'échantillons de tissus tumoraux en cas de chirurgie pendant l'étude - obligatoire				X au-delà de 24 semaines de traitement (le cas échéant)				
Biopsie tumorale - optionnelle						X en cas de progression	X en cas de progression durant le suivi	

Abréviations: ECOG PS, état de la performance du groupe d'oncologie coopérative de l'Est; PD, progression de la maladie; ECG, électrocardiogramme; PK, pharmacocinétique; PD, pharmacodynamique; RECIST, Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides; EORTC QLQ-C30, Questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) - Core 30; NCI-PRO-CTCAE, version des résultats rapportés par les patients des Critères de terminologie communs pour les événements indésirables; VHB, virus de l'hépatite B; HBC, virus de l'hépatite C; VIH, virus de l'immunodéficience humaine; MSI, instabilité des microsatellites; MMR, réparation des incompatibilités; CT, tomographie par ordinateur; NCI CTCAE, Critères de terminologie communs du NCI pour les événements indésirables; TSH, hormone stimulant la thyroïde; CEA, antigène carcinoembryonnaire; CA19-9, antigène glucidique 19-9; ADNc, ADN tumoral circulant; PBMC, cellule mononucléée du sang périphérique.

¹Biochimie: Ca, Mg, Na, K, Cl, bicarbonate, Créatinine, glucose, bilirubine totale, aspartate aminotransférase sérique (AST), alanine aminotransférase (ALT), phosphatase alcaline (ALP), clairance de la créatinine (formule Cockcroft et Gault ou MDRD); la lactate déshydrogénase (LDH), protéine totale, albumine et phosphate; Protéine C réactive, PT, temps de prothrombine; INR, ratio normalisé international; PTT, PT partiel.

²Hématologie: hémoglobine, plaquettes, globules blancs, y compris numération différentielle (neutrophiles, lymphocytes et monocytes),

³Urinalyse: hémoglobine / érythrocytes / sang, protéines / albumine et glucose.

⁴Événement si le patient ne reçoit pas de traitement.

⁵ Si non réalisé à la visite d'inclusion