

NIRVANA-LUNG-SYNOPSIS

1.1 Synopsis :

A) IDENTIFICATION DE L'ETUDE	
PROMOTEUR – PROTOCOLE : UC-0107/1718	
VERSION : V 3.1 – 30 MARS 2021	
TITRE DE L'ETUDE : INHIBITEUR DE PD-1 ET CHIMIOTHERAPIE AVEC IRRADIATION CONCOMITANTE SUR DES SITES TUMORAUX VARIES DANS LES CANCERS DU POUMON AVANCES NON A PETITES CELLULES	
TITRE ABRÉGÉ : NIRVANA-LUNG	
COORDONNATEURS : JEROME DOYEN, ANTONIN LEVY & BENJAMIN BESSE	
NOMBRE DE CENTRES :30	NOMBRE DE PATIENTS : 460 (+55)

B) PROMOTEUR	
NOM :	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
CONTACT :	MRS BONNET NAÏMA Project Manager R&D UNICANCER Tél: + 33 (0)1 1 85 34 33 74 Fax: + 33 (0)1 80 50 15 94 Email: n-bonnet@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE DE L'ETUDE
INDICATION : Patients atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de stade IIIB/IIIC/IV éligibles à un traitement par pembrolizumab en première ligne selon l'autorisation de mise sur le marché européenne.
DESIGN : Etude de phase 3 multicentrique ouverte randomisée
OBJECTIF PRINCIPAL : Comparer le taux de survie globale (SG) à 1 an entre le traitement par pembrolizumab et chimiothérapie <i>versus</i> le traitement par pembrolizumab et chimiothérapie + radiothérapie.
OBJECTIFS SECONDAIRES : Comparer entre les deux bras: - Cause de décès - Toxicités selon le NCI-CTCAE v5 - Survie sans progression (SSP) à 1 an et 2 ans - Survie spécifique au cancer (SSC) à 1 an et 2 ans - Chez les patients irradiés: contrôle local et à distance à 6 mois et 1 an, des sites irradiés et non irradiés, respectivement.

- Qualité de vie selon QLQ-C30

OBJECTIFS ADDITIONNELS :

Evaluer des biomarqueurs prédictifs de la réponse tumorale :

- Microbiote
- Charge mutationnelle
- Immunomonitoring sur des échantillons tumoraux
- Radiomiques
- Activation Lymphocytaire
- AND Circulant

Comparer :

- La meilleure réponse tumorale, le contrôle local et à distance selon le RECIST 1.1 et iRECIST (relecture centralisée) sur les sites irradiés et non irradiés.
- La meilleure réponse tumorale entre les deux bras
- La SSPi entre les deux bras

DIAGNOSTIC ET CRITERES D'INCLUSION :

1. Le patient doit avoir signé un formulaire de consentement éclairé avant toute procédure spécifique à l'étude
2. Stade histologiquement ou cytologiquement confirmé (stade IIIB/IIIC/IV), CBNPC épidermoïdes ou non-épidermoïdes
3. Patients CBNPC éligibles pour le traitement pembrolizumab et chimiothérapie selon l'autorisation de mise sur le marché européenne :
 - a. CBNPC épidermoïdes : en association avec le carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel
 - b. CBNPC non épidermoïdes sans mutation EGFR ou translocation ALK : en association avec le pemetrexed et une chimiothérapie à base de sels de platine.
4. 18 ≤ Patient ≤ 75 ans.
5. Statut de performance ECOG de 0 -1
6. Espérance de vie > 3 mois
7. Lésions mesurables évaluées par RECIST version 1.1.
8. Métastases et/ou tumeur primitive éligibles à la radiothérapie conventionnelle tridimensionnelle (3D-CRT) ou à la radiothérapie stéréotaxique ablatrice (SABR) en termes de contraintes de dose à un organe à risque (selon la revue QUANTEC)
 Remarque: Le patient atteint d'une métastase cérébrale peut être inclus s'il ne présente pas de métastase cérébrale symptomatique
9. Les patients doivent avoir une fonction adéquate des organes définie par les résultats de laboratoire suivants obtenus dans les 14 jours précédant le premier traitement de l'étude:
 - a. nombre absolu de neutrophiles $\geq 1500 / \text{mm}^3$,
 - b. plaquettes $\geq 100000 / \text{mm}^3$,
 - c. hémoglobine > 9 g / dL (transfusions autorisées),
 - d. clairance de la créatinine > 60 mL / min
 - e. bilirubine $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ (sauf si syndrome de Gilbert où $3 \times \text{LSN}$ est permis)
 - f. ALT sérique et AST $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (à moins que des métastases hépatiques documentées où $\leq 5 \times \text{LSN}$ est permise)
 - g. ALP $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (sauf si des métastases osseuses ou hépatiques documentées où ≤ 5 fois la LSN est permise)
 - h. INR, PT, PTT $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (sauf si le patient reçoit des anticoagulants)
10. Les femmes en âge de procréer et les patients masculins doivent convenir d'une contraception adéquate pendant la durée de la participation à l'étude et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement ou de la thérapie.
11. Patients affiliés au système de sécurité sociale
12. Le patient est disposé et capable de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude, y compris le traitement et les visites prévues, et les examens, y compris le suivi.

CRITÈRES DE NON-INCLUSION:

1. Patients atteints d'un CBNPC non-épidermoïde avec des mutations tumorales ciblables, EGFR ou ALK
Note: la documentation de ces mutations est requise dans les soins standards
2. Patient atteint d'un CBNPC de stade IIIB/IIIC éligible pour un traitement curatif (radiothérapie thoracique ou chirurgie) en 1ère ligne de traitement.
3. Traitement antérieur avec costimulation des cellules T ou agents ciblant les points de contrôle
4. Besoin clinique de radiothérapie (ex: radiothérapie de l'ensemble du cerveau, métastases douloureuses, saignement, métastases compressives)
5. Radiothérapie dans les 2 mois avant l'inclusion
6. Carcinomatose leptoméningée ou métastases avec des frontières indistinctes rendant le ciblage impossible
7. Patient présentant des métastases actives (présence de symptômes ou besoin clinique de corticoïdes) du système nerveux central (SNC) et / ou une méningite carcinomateuse. Un patient atteint de métastases cérébrales peut être inclus si celles-ci sont asymptomatiques et que le patient ne nécessite pas de corticoïdes.
8. Métastases situées à moins de 3 cm des structures précédemment irradiées (EQD2doses):
 - a. La moelle épinière préalablement irradiée à > 40 Gy;
 - b. Plexus brachial préalablement irradié à > 50 Gy;
 - c. Intestin grêle, gros intestin ou estomac préalablement irradié à > 45 Gy;
 - d. Tronc cérébral préalablement irradié à > 50 Gy;
 - e. Poumon irradié antérieurement avec V20Gy antérieur > 30%
9. Maladie auto-immune active sauf vitiligo, diabète de type 1, hypothyroïdie stabilisée par substitution hormonale, psoriasis
10. Maladie pulmonaire interstitielle symptomatique
11. Immunosuppression systémique ou médicaments immunosuppresseurs systémiques dans les 2 semaines précédant l'entrée dans l'étude.
12. Traitement concomitant par corticoïdes > 10 mg
Note 1 : Une dose plus élevée de corticoïdes peut être prescrite en cas d'apparition de toxicités pendant la radiothérapie ; la dose prophylactique d'un maximum de 1 mg par kg pendant 2 semaines est autorisée lors de la délivrance de plus de 6 Gy par fraction.
Note 2 : Prise de corticoïdes temporaire (moins de 4 semaines) à la dose de 1mg/kg est acceptée.
13. Malignité invasive antérieure au cours des 2 dernières années (sauf cancer de la peau non mélanomateux, carcinome non invasif in situ du sein, de la cavité buccale, de la vessie ou du col de l'utérus)
14. Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) connu ou co-morbidité grave non contrôlée
15. Infection active connue en cours incluant Hépatite B ou Hépatite C
16. Patient auquel un vaccin vivant atténué a été administré dans les 28 jours précédant l'inscription
17. Les patients atteints d'une autre maladie ou maladie nécessitant une hospitalisation ou incompatible avec le traitement à l'étude ne sont pas éligibles. Patient incapable de se conformer aux obligations d'études pour des raisons géographiques, sociales ou physiques, ou incapable de comprendre le but et les procédures de l'étude
18. Patient ayant pris un médicament expérimental ou ayant utilisé un dispositif expérimental dans les 30 jours suivant l'inclusion
19. Femme enceinte ou allaitante
20. Personne privée de liberté ou placée sous garde ou tutelle
21. Si prescription du pemetrexed : le patient ne pouvant pas ou ne voulant pas une supplémentation en acide folique ou en vitamine B12 .
22. Neuropathie périphérique pré-existante de grade ≥ 2 selon le NCI-CTCAE v5.0.
23. Hypersensibilité connue pour l'un des composants ou l'une des substances utilisés dans le protocole.
24. Chirurgie majeure dans les 28 jours avant initiation du traitement.

CRITERE PRINCIPAL :

Le critère d'évaluation principal de cet essai est la survie globale (SG) définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la date du décès connue quelle qu'en soit la cause, ou le dernier suivi. Le taux de SG sera évalué à 1 an et 2 ans.

CRITERES SECONDAIRES

La toxicité aiguë / tardive sera évaluée selon le flowchart et classée par NCI-CTCAE v5 (mort toxique et effets indésirables graves)

La réponse tumorale est définie comme le pourcentage de patients avec une réponse complète (CR) ou une réponse partielle (PR), selon RECIST 1.1 et iRECIST (évaluation de la réponse centralisée).

La survie sans progression (SSP) est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la progression de la maladie (PD) selon RECIST 1.1 et iRECIST (évaluation de la réponse centralisée), ou le décès, selon le premier événement. Le taux de PFS sera évalué à 1 et 2 ans

La survie spécifique au cancer (SSC) est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et le décès suite au traitement. Le taux SSC sera évalué à 1 et 2 ans.

Les contrôles locaux et à distance chez les patients irradiés sont définis comme le temps écoulé entre la randomisation et le premier événement local ou à distance documenté. Les taux de contrôle seront évalués à 6 mois et 1 an

La qualité de vie sera évaluée par des questionnaires (EORTC QLQ-C30) selon le flowchart

D) PRODUITS D'INVESTIGATION

NOMS DE PRODUIT ET ADMINISTRATION:

Nom du médicament (INN)	Nom enregistré	Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ Posologie
Pembrolizumab (MK-3475)	Keytruda®	IV	Selon la version en vigueur de la RCP
Cisplatine	-	IV	Selon la version en vigueur de la RCP
Pemetrexed	-	IV	Selon la version en vigueur de la RCP
Paclitaxel/Nab Paclitaxel	-	IV	Selon la version en vigueur de la RCP
Carboplatine	-	IV	Selon la version en vigueur de la RCP

PLAN DE TRAITEMENT :

Les patients seront randomisés selon le ratio 1: 1

- Bras contrôle: chimiothérapie + pembrolizumab

CBNPC épidermoïdes :

Pembrolizumab toutes les 3 semaines et carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel toutes les 3 semaines jusqu'à 4 cycles, puis pembrolizumab toutes les 3 ou 6 semaines (selon la RCP)

CBNPC non-épidermoïdes :

Pembrolizumab toutes les 3 semaines et carboplatine + pemetrexed toutes les 3 semaines jusqu'à 4 cycles, puis pemetrexed + pembrolizumab toutes les 3 semaines (selon la RCP)

L'immunothérapie peut être poursuivie tant que le patient présente un bénéfice clinique, à la discrétion de l'investigateur, en l'absence de toxicité inacceptable ou de l'altération symptomatique liée à la progression de la maladie après une évaluation de la réponse des données d'imagerie, des résultats de biopsie (si disponible) et de l'état clinique.

- Bras expérimental: chimiothérapie + pembrolizumab + radiothérapie multisite

Dans le bras expérimental, le patient recevra le même traitement que le bras contrôle en plus de la radiothérapie 3D conforme (3D-CRT) ou de la radiothérapie stéréotaxique ablative (SABR), qui sera administrée à C2J1, soit 21 jours après l'initiation du traitement utilisant des photons / électrons avec une tumeur englobant le champ standard.

La technique d'irradiation (3D-CRT ou SABR) est laissée à la discrétion du médecin. Idéalement, un patient oligométastatique (défini par la présence de moins de 6 métastases) doit être traité avec SABR et patient non-oligométastatique doit être traité avec 3D-CRT.

La radiothérapie délivrera au moins une dose de 18 Gy dans 3 X 6 Gy pour 3D-CRT (voir le protocole pour schémas possibles)

La taille des lésions irradiées sera ≤ 5 cm (GTV < 65mL sphère); une irradiation partielle de la lésion devra être effectuée si la lésion est plus grande, tout en respectant les contraintes de limitation de dose.

DUREE DE TRAITEMENT : Les patients seront traités jusqu'à la progression de la maladie.

E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

NOMBRE REQUIS DE PATIENTS A SELECTIONNER/INCLURE :

Selon la littérature, la survie globale (SG) à 1 an est de 65,2% pour les patients atteints d'un cancer épidermoïde et de 69,2% les cancers non-épidermoïdes, Les CBNPC épidermoïdes représentent un tiers des CBNPC alors que les non-épidermoïdes représentent deux tiers des CBNPC.

L'Objectif de cette étude est d'augmenter le taux de survie globale à 1 an de 67% à 75,5% (SG médiane de 1.73 à 2.5 ans) dans le bras pembrolizumab/chimiothérapie + radiothérapie, qui correspond à un hasard ratio (HR) = 0,70.

Il est nécessaire de randomiser 460 patients au total (230 patients pour chaque bras) et d'observer 252 événements pour obtenir une puissance statistique de 80% pour détecter une différence entre les deux bras de traitement, avec un test bilatéral, une distribution de la survie exponentielle, une période d'inclusion de 3 ans, un suivi minimum de 1 an (durée globale de l'étude de 4 ans) et un niveau de significativité de 5%.

ANALYSES STATISTIQUES :

La randomisation sera réalisée selon les facteurs de stratification suivants :

- Radiothérapie antérieure (oui/non)
- Age (≥ 70 ans ou non)
- Un besoin de corticoïdes ou non
- Présence de métastases cérébrales ou non

- Analyses principales d'efficacité :

Les analyses principales seront réalisées sur l'ensemble des patients randomisés, sur la population en intention de traiter (ITT), quel que soit le traitement reçu.

Les analyses principales seront réalisées lorsque 252 événements seront observés. Cette analyse utilisera *le test logrank*, stratifiée sur la radiothérapie antérieure (oui/non), l'âge (≥ 70 ans ou non), le besoin de corticoïdes ou non, la présence de métastases cérébrales ou non. Certaines strates peuvent être fusionnées si le nombre de patients dans chacune est trop faible.

Le modèle de régression cox sera aussi utilisé pour évaluer les analyses de sensibilité prenant en compte les facteurs pronostics usuels. L'hypothèse de proportionnalité sera vérifiée et une méthode alternative sera proposée en absence de proportionnalité.

Le hasard ratio sera donné avec son intervalle de confiance de 95%. La valeur $p \leq 0.05$ sera considérée comme significatif statistiquement.

Pour l'intégration des 55 patients inclus antérieurement (traités sans chimiothérapie), une analyse de sensibilité sera réalisée incluant tous les patients (460 + 55). Cette analyse de sensibilité sera réalisée par le test logrank, ajustée sur les facteurs de stratification et la période d'inclusion (pré-amendement *versus* post-amendement).

- Analyses intermédiaires :

Pour évaluer si le taux de irEI de grade 3-5 est non supérieur à 30% dans le bras radiothérapie (18-20% prédit dans le bras contrôle), une analyse séquentielle basée sur le test triangulaire ($\alpha=10\%$, $\beta=5\%$, $p_0=5\%$) sera utilisé. 4 analyses seront conduites après l'inclusion de 30, 60, 90 et 120 patients dans le bras radiothérapie. Le taux d'irEI de grade 3-5 sera estimé avec son intervalle de confiance de 95% mais sera comparé au taux dans le bras contrôle.

Une analyse intermédiaire de la survie globale sera réalisée après 126 événements (50%) correspondant à l'inclusion de 386 patients en utilisant les bornes O'Brien et Fleming ($p=0.003$ pour l'analyse intermédiaire et $p=0.05$ pour l'analyse finale).

F) ECHANTILLONS BIOLOGIQUES DANS LE CADRE DE LA RECHERCHE ANCILLAIRE

TYPES D'ÉCHANTILLON :

La biopsie archivée obtenue dans le cadre des soins médicaux standard (prélevée au moment du diagnostic ou de la rechute ou d'une intervention chirurgicale antérieure) sera collectée au moment de la phase de sélection.

Des échantillons de selles et de sang seront également collectés pour les patients ayant donné leur accord :

	Baseline (avant traitement)	A 3 semaines	A 4 mois	A la progression	En cas de toxicité liée au système immunitaire de grade ≥ 3	A 12 mois
Echantillons de selles (x2)	X		X	X	X	X
Echantillons de sang microbiote (30 mL)	X		X	X	X	X
ADN ct (10 mL sang)	X	X				
Activation des lymphocytes (5 mL sang)	X	X				

Images radiologiques par scanner:

- pour évaluer l'impact pronostic des radiomiques,
- pour évaluer la réponse tumorale des sites irradiés et non irradiés (évaluation de la réponse en centralisé), et entre les deux bras (meilleure réponse et SSPi).

G) DUREE ETUDE

PÉRIODE D'INCLUSION : 4 ANS

DUREE DE TRAITEMENT : JUSQU'À PROGRESSION

SUIVI : AU MINIMUM 1 AN POUR CHAQUE PATIENT ET POURSUIVI JUSQU'AU DERNIER SUIVI DU DERNIER PATIENT INCLUS.

DUREE JUSQU'À EVALUATION DU CRITERE PRINCIPAL : 1 AN APRES INCLUSION DU DERNIER PATIENT

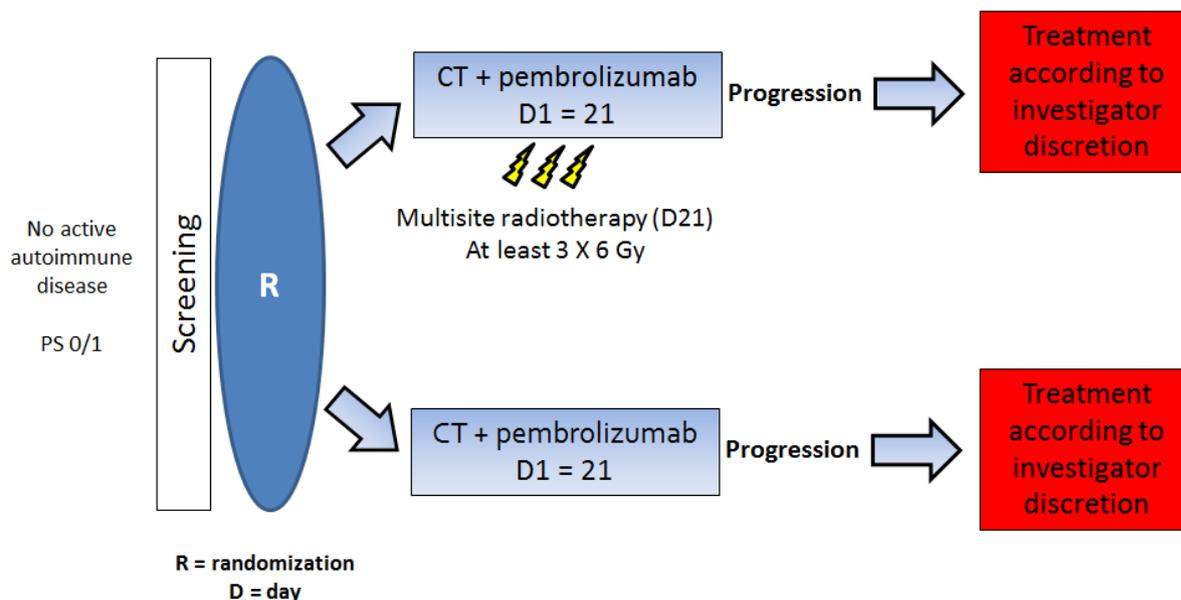
DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (AVEC SUIVI) : 5 ANS

1.2 Schéma de l'étude

NIRVANA - Lung

Stratification:

- Previous radiotherapy or not
- Brain mets or not
- Use of steroids or not
- Age (> 70 years or not)



1.3 Tableau des investigations

VISITES	SELECTION	RANDOMISATION	C1J1	C2J1	C3J1	C4J1	C5J1	C6J1	C7J1	C8J1	CnJ1 ¹	Fin de TRT ⁹	Suivi ¹⁰
			TRAITEMENTS DE L'ETUDE										
Pembrolizumab ²			X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Chimiothérapie ²			X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Pemetrexed en maintenance (si CBNPC non épidermoïde)							X	X	X	X	X		
Radiothérapie (3D-CRT/ SBRT) ³				X									
CONSENTEMENT/ELIGIBILITE													
Consentement éclairé	X ⁴												
Critères d'inclusion et de non inclusion	X ⁴												
DEMOGRAPHIE													
Données démographiques	X ⁴												
Histoire du cancer (diagnostic, thérapies antérieures, etc...)	X ⁴												
Autre histoire médicale significative	X ⁴												
Traitements concomitants (antibiotiques)	X ⁴		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Consommation de tabac	X ⁴												
EXAMENS MEDICAUX													
<i>Examens cliniques</i>													
Poids	X ⁴		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Examen clinique complet	X ⁴		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Toxicités / symptômes (NCI-CTCAE 5)	X ⁴		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
<i>Examens biologiques</i>													
Hématologie ⁵	X ⁶		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Fonction hépatique (AST, ALT, GGT,ALP, bilirubine totale)	X ⁶		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Fonction rénale (clairance de la créatine), électrolytes, calcium	X ⁶		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Fonction thyroïde (TSH, T3 and FT4), cortisol	X ⁶				X		X		X		X	X	
Coagulation : PT/INR, PTT, TCA	X ⁶												
Glycémie à jeun, LDH, CRP	X ⁶				X		X		X		X	X	
Quantiféron tuberculose or TST en cas d'exposition antérieure	X ⁶												
Virologie : VIH, VHC, et la sérologie du VHB	X ⁶												
Anticorps : ANA, TPO Ab, Tg Ab	X ⁶												
Test sanguin de grossesse β-HCG ou test urinaire pour les femmes non ménopausées	X ⁷			X ⁷		X ⁷		X ⁷		X ⁷	X ⁷		

Statut des mutations : EGFR, ALK, ROS-1 ¹⁶ et KRAS ¹⁶	X ⁴											
Statut tumoral PD-L1	X ⁴											
EXAMENS PARACLINIQUES												
Scanner TAP	X ⁴	Toutes les 6 semaines jusqu'à 24 semaines, puis toutes les 12 semaines ^{8, 10, 11}										
Scanner cérébral ou IRM	X ⁴											
TEP-FDG	X ⁴	X ¹²	X ¹²	X ¹²		X ¹²		X ¹²	X ¹²	X ¹²	X ¹²	
QUESTIONNAIRES												
QLQ-C30	X	Toutes les 12 semaines jusqu'à confirmation de la progression ou pour un maximum de 2 ans										
Carnet patient		A compléter pendant la phase de traitement										
Questionnaire nutritionnel ¹⁷	X	A compléter uniquement si changement de régime nutritionnel										
RECHERCHE TRANSLATIONNELLE¹³												
Bloc tumoral fixé en paraffine	X											
Echantillons de selles et de sang Microbiote	X				X ¹⁴					X ¹⁴	X ¹⁴	
Echantillons de sang pour étude activation lymphocytaire et ADNct		X ¹⁸	X ¹⁸									
Collection des imageries pour les radiomiques	X ¹⁵		X ¹⁵	X ¹⁵	X ¹⁵		X ¹⁵					

- Jusqu'à progression ou bénéfice clinique pour le patient.
- Patients dans les deux bras : Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à progression ou toxicité, pour les CBNPC épidermoïdes : carboplatine AUC6 + paclitaxel 200 mg/m² ou nab-paclitaxel toutes les 3 semaines jusqu'à 4 cycles, pour les CBNPC non-épidermoïdes : carboplatine AUC5 ou cisplatine 75mg/m² toutes les 3 semaines jusqu'à 4 cycles, et Pemetrexed 500 mg/m² toutes les 3 semaines jusqu'à progression ou toxicité ; devra démarrer dans les 7 jours après randomisation.
- Patients dans le bras expérimental : la radiothérapie devra démarrer 21 jours (C2J1) après la première injection de chimio-immunothérapie et devra se terminer avant la première évaluation tumorale.
- A réaliser dans les 28 jours maximum avant randomisation
- Neutrophiles, lymphocytes, formule sanguine complète (FSC), plaquettes, Hg,
- A réaliser dans les 14 jours avant la première administration de traitement.
- Test sanguin de grossesse β-HCG ou test urinaire doit être réalisé dans les 72h avant la première administration de traitement. Si les tests urinaires sont positifs et ne peuvent pas être confirmés comme étant négatifs, un test sanguin de grossesse devra être réalisé. Dans tous les cas, les résultats devront être vérifiés avant l'initiation du traitement protocolaire. A réaliser tous les deux cycles pendant la phase de traitement.
- La première évaluation doit être réalisée à 6 semaines +/- 5 jours après la première administration d'anti-PD-(L)1.
- A réaliser dans les 28 (+/-3) jours après la dernière dose de traitement.
- Toutes les 12 semaines jusqu'à 1 an après le dernier suivi du dernier patient inclus.
- Toutes les 12 semaines si une réponse tumorale stable pendant la première année, puis toutes les 16 semaines jusqu'à la fin de l'étude.
- A la discrétion de l'investigateur
- Seulement pour les patients qui ont acceptés de participer aux études ancillaires biologiques.
- Les échantillons de sang et de selles devront être prélevés à la progression de la maladie, à 4 mois, à 12 mois. Des échantillons additionnels de sang et de selles devront être prélevés si survient un évènement de toxicité immunologique ≥ Grade 3.
- A l'évaluation de baseline et aux deux premières évaluations.
- Si disponible
- Uniquement pour les patients qui ont acceptés de participer à l'étude microbiote.
- Les échantillons sanguins seront collectés à la 1ère et 2ème injection du Pembrolizumab.

^ale statut PD-L1- sera évalué après la randomisation sur l'échantillon tumoral prélevé avant le traitement.

ANA = antinuclear antibodies, TPO Ab = thyroperoxidase antibodies, Tg Ab = thyroglobulin antibodies