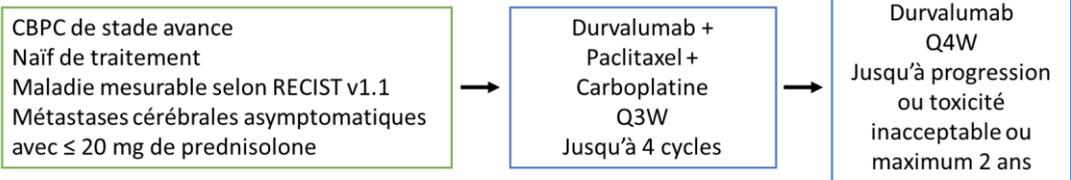




Synopsis ETUDE IFCT-2203 TAXIO

Référence document-type : du synopsis
Version du document-type : 01
Date d'application document-type : 14/08/2020

Code	IFCT-2203
N° EU CT	2023-504670-38-00
Investigateur Coordonnateur	Pr Denis Moro-Sibilot Service de physiologie et pneumologie CS10217 cedex CHU-Grenoble-Alpes 38043 GRENOBLE - France
Investigateur Coordonnateur associé	Dr Lionel Falchero Service de Pneumologie et Cancérologie Thoracique Hôpital Nord-Ouest, Plateau d'ouilly - Gleize BP 80436 cedex 69655 VILLEFRANCHE SUR SAONE - France
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 de phase II évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie sans étoposide associée au durvalumab (MEDI4736) dans le traitement de première ligne du cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu.
Rationnel	<p>Le CBPC représente environ 15 à 20% des cancers du poumons. Malgré un fort taux de réponse initial à la chimiothérapie, la survie médiane est de de 9,5 mois pour les CBPC de stade étendu. Aucune stratégie thérapeutique n'a permis d'améliorer la survie de ces patients. L'association platine-étoposide est reconnue dans le monde entier pour les CBPC de stade étendu. Des traitements plus agressifs restent controversés, et les tentatives d'augmenter les doses ont été étudiées sans montrer de bénéfice significatif et avec une augmentation des toxicités.</p> <p>Le traitement par sel de platine et étoposide est le standard pour les CBPC depuis les années 90. Cette combinaison ayant des résultats reproductibles n'a jamais été remplacée par d'autres combinaisons.</p> <p>Les principales molécules anti-PD1/PD-L1 ont été évaluées en association avec un sel de platine et l'étoposide. En comparaison avec le traitement standard, les résultats montrent une amélioration de la survie globale modeste mais constante d'une étude à l'autre. Cette amélioration de la survie est le premier progrès depuis plus de 20 ans.</p> <p>Notre hypothèse est que l'étoposide a une action délétère sur l'activation lymphocytaire qui expliquerait d'une part le bénéfice limité de l'immunothérapie observée en première ligne mais également la quasi absence de bénéfice en deuxième ligne chez les patients fortement exposés à l'étoposide.</p> <p>In vitro et in vivo il a été démontré chez l'animal et chez l'homme une activité spécifique de l'étoposide sur les lymphocytes T activés, ce qui pourrait en partie expliquer l'efficacité limitée des anti-PD1/PD-L1 dans les CBPC comparé aux cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Il semble donc intéressant d'évaluer une combinaison de chimiothérapie sans étoposide avec un anti-PD1/PD-L1.</p> <p>Parmi les chimiothérapies déjà évaluées dans les CBPC, celles contenant du cyclophosphamide ne semblent pas intéressantes en raison de leur action immunosuppressive et celles contenant du camptothécine en raison de leur action sur la topoisomérase 1 qui pourraient rencontrer le même type de difficulté que l'étoposide. Les anthracyclines pourraient être intéressantes, notamment l'amrubicine, mais l'association avec les anti-PD1/PD-L1 n'est pas connue.</p> <p>Le paclitaxel a été largement évalué dans le CBPC et la combinaison carboplatine-paclitaxel est une alternative possible à la combinaison carboplatine-étoposide.</p> <p>L'association carboplatine-paclitaxel et immunothérapie a largement été évaluée dans le CBNPC avec un profil de sécurité acceptable, cependant cette association n'a jamais été utilisés dans le CBPC. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'intérêt de l'association carboplatine-paclitaxel et immunothérapie et de montrer une supériorité par rapport aux données de l'étude CASPIAN.</p>

Objectifs	<p>Objectif principal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer l'efficacité de l'association carboplatine, paclitaxel et durvalumab mesuré par la survie globale à 12 mois. <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer l'efficacité de l'association carboplatine, paclitaxel et durvalumab mesuré par <ul style="list-style-type: none"> o Le taux de réponse objective, o La survie globale à 24 et 36 mois, o La survie globale, o La survie sans progression, o La durée de réponse. - Evaluer la sécurité et la tolérance de l'association carboplatine, paclitaxel et durvalumab. - Evaluer la qualité de vie des patients. <p>Objectifs exploratoires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer le rôle prédictif et pronostique de la nouvelle classification des CBPC. 												
Considérations statistiques	<p>Plan d'analyse principal</p> <p>Le critère principal est la survie globale à 12 mois. Cette analyse sera effectuée sur la population des patients éligibles. La survie globale à 12 mois est définie comme la proportion de patients vivants 12 mois après l'inclusion.</p> <p>Détermination de la taille de l'échantillon</p> <p>L'hypothèse nulle est qu'une survie globale à 12 mois $\leq 44\%$ est considérée comme inacceptable. L'hypothèse alternative est une survie globale à 12 mois $\geq 60\%$. La puissance sera de 79,2% et le risque α de 5%. Au total, 67 patients seront inclus dans cette étude en ajoutant 10% de patients inéligibles.</p> <p>Analyses intermédiaires et règles d'arrêt</p> <p>Le taux de progression à 6 semaines sera surveillé et des règles d'arrêt précoce sont définies par le protocole. Le taux de progression à 6 semaines ne doit pas être significativement $> 20\%$. La progression à 6 semaines sera analysé après 10, 21, 31, 42 et 52 patients inclus. Les inclusions seront stoppées si le nombre de progression ci-dessous est atteint lors de l'une des 5 analyses intermédiaires prévues :</p> <table border="1" data-bbox="523 1218 1283 1485"> <thead> <tr> <th>Nombre de Patients inclus</th> <th>Nombre de progression à 8 semaines entraînant l'arrêt des inclusions</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>21</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>31</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>42</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>52</td> <td>14</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le taux de réponse objective sera également évalué après l'inclusion des 30 premiers patients. L'étude pourra être poursuivie si un minimum de 17 patients sont en réponse objective selon l'évaluation de l'investigateur.</p>	Nombre de Patients inclus	Nombre de progression à 8 semaines entraînant l'arrêt des inclusions	10	6	21	8	31	10	42	12	52	14
Nombre de Patients inclus	Nombre de progression à 8 semaines entraînant l'arrêt des inclusions												
10	6												
21	8												
31	10												
42	12												
52	14												
Durée de l'étude	<p>Durée d'inclusion : 12 mois Durée de suivi : 36 mois</p>												
Schéma	 <p>Critère principal : survie globale à 12 mois</p> <p>N = 67</p>												
Critères d'inclusion	<p>1- Consentement éclairé, écrit et signé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent avoir signé et daté le formulaire de consentement éclairé écrit approuvé par le comité d'éthique en accord avec le cadre juridique et institutionnel. Il doit avoir été signé avant que des procédures liées au protocole ne faisant pas partie de la prise en charge standard des patients soient réalisées. 												

- Les patients doivent être disposés et capables de respecter le calendrier des visites, du traitement et des analyses de laboratoire.
- 2- CBPC confirmé histologiquement.
 - 3- Maladie étendue au moment de l'inclusion selon les critères du Veteran's Administration Lung Cancer Group (VALG).
Une maladie est étendue lorsqu'elle va au-delà de l'hémithorax et des zones ganglionnaires supra-claviculaires, les épanchements pleuraux malins sont également considérés comme une maladie étendue.
 - 4- Au moins une lésion cible mesurable suivant les critères RECIST 1.1 selon l'évaluation de l'investigateur. L'évaluation radiologique doit être faite dans les délais indiqués dans le protocole.
 - 5- Age \geq 18 ans.
 - 6- ECOG Performance Status PS 0 ou 1.
 - 7- Poids > 30kg.
 - 8- Fonctions biologiques adéquates :
 - Clairance de la créatinine estimée \geq 45 mL/min (Cockroft, MDRD ou CKD-epi),
 - Hémoglobine \geq 9.0 g/dL
 - Neutrophiles \geq 1500 / μ L,
 - Plaquettes \geq 100 000/ μ L,
 - Bilirubine \leq 1.5 x LNS (\leq 3.0 x LNS pour les patients présentant un syndrome de Gilbert),
 - Aspartate Aminotransférase (ASAT) et Alanine Aminotransférase (ALAT) \leq 2.5 x LNS (\leq 5 x LNS en cas de métastases hépatiques).
 - 9- Les femmes qui ne sont plus susceptibles de procréer (physiologiquement inapte à porter une grossesse), cela inclut :
 - L'hystérectomie,
 - L'ovariectomie,
 - La ligature bilatérale des trompes,
 - Les femmes post-ménauposées :
 - Les patientes n'utilisant pas de traitement hormonal substitutif doivent avoir eu un arrêt complet des menstruations depuis au moins un an et être âgées de plus de 45 ans, ou, en cas de doute, avoir une FSH >40 mUI/mL et un taux d'œstradiol <40 μ g/mL (<150 pmol/L).
 - Les patientes utilisant un traitement hormonal substitutif doivent avoir eu un arrêt complet des menstruations pendant au moins un an et être âgées de plus de 45 ans ou avoir des preuves de ménopause (taux de FSH et d'œstradiol) avant l'initiation du traitement hormonal substitutif.
- Les femmes qui sont susceptibles de procréer sont éligibles à condition :
- D'avoir un test de grossesse sérique négatif dans la semaine précédant la première dose du traitement et de préférence le plus près possible de la première dose.
 - D'accepter d'utiliser des méthodes de contraception acceptables pour l'IFCT lorsqu'elles sont utilisées conformément à la notice du produit et aux instructions du médecin. Ces méthodes sont les suivantes :
 - Dispositif intra-utérin dont le taux d'échec est inférieur à 1% par an
 - Partenaire masculin stérilisé (vasectomie avec documentation de l'azoospermie) avant l'inclusion de la patiente et qui est le seul partenaire de la patiente.
 - Abstinence totale de rapports sexuels 14 jours avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et au moins 21 jours après la dernière dose de traitement.
 - Contraception double barrière : préservatif masculin et préservatif féminin (cape cervicale, diaphragme) avec un agent spermicide vaginal (mousse, gel, film, crème, suppositoire).
 - Contraceptif oral, combiné ou progestatif seul.
 - Progestatif injectable.
 - Implant de lévonorgestrel.
 - Anneau vaginal imprégné d'œstrogènes.
 - Patch contraceptif percutané.

	<p>Les méthodes de contraception doivent être utilisées pendant toute la durée de l'étude et doivent être maintenues pendant 6 mois après la fin du traitement.</p> <p>10- Les hommes sexuellement actifs avec une femme susceptible de procréer sont éligibles si une méthode de contraception efficace est utilisée pendant la durée de l'étude et jusqu'à 6 mois après la dernière dose.</p> <p>11- Espérance de vie d'au moins 12 semaines.</p> <p>12- Le patient doit être couvert par un régime national d'assurance maladie.</p>
Critères de non-inclusion	<p>1- Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ou cancer mixte de CBPC /CBNPC.</p> <p>2- Traitement anticancéreux systémique antérieur du CBPC.</p> <p>3- Radiothérapie nécessaire au début du traitement.</p> <p>4- Intervention chirurgicale majeure (telle que défini par l'investigateur) dans les 28 jours précédents le début du traitement. Note : la chirurgie locale de lésions isolées à des fins palliatives est acceptable.</p> <p>5- Métastases cérébrales symptomatiques. <u>Note</u> : les patients asymptomatiques ou traités et stables depuis au moins un mois avant le début du traitement sont éligibles. En cas de suspicion de métastases cérébrales au screening, un scanner cérébral ou une IRM cérébrale devra être effectué avant l'inclusion.</p> <p>6- Antécédent de métastase leptoméningée.</p> <p>7- Insuffisance cardiaque congestive symptomatique, hypertension non contrôlée, angor instable, arythmie cardiaque ou maladie cardiaque non contrôlée cliniquement.</p> <p>8- Intervalle QT moyen corrigé (QTc) \geq 470 ms.</p> <p>9- Corticothérapie à une dose supérieure à 10 mg/j de prednisolone ou équivalent pendant plus de 10 jours dans les 14 jours précédents le début du traitement. Note : les corticostéroïdes intranasaux, inhalés, topiques ou en injection locale comme prémédication des réactions d'hypersensibilités sont autorisés.</p> <p>10- Sodium sérique $<$125 mmol/L sauf si un traitement correctif est débuté avant le début du traitement.</p> <p>11- Hypercalcémie malgré un traitement correctif (calcémie corrigée = Calcium (mmol) + [(40-albumin (g)) x 0.025]).</p> <p>12- Antécédent de transplantation allogénique d'organe.</p> <p>13- Traitement systémique immunosuppresseur (cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, thalidomide et inhibiteur du TNF) dans les 28 jours précédents l'inclusion.</p> <p>14- Antécédents de maladie auto-immune ou troubles inflammatoires actifs incluant mais non limités à : maladies inflammatoires de l'intestin (colite ou maladie de Crohn), diverticulite (à l'exception de la diverticulose), sarcoïdose, myasthenia gravis, lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, thrombose vasculaire associée au syndrome des anti-phospholipides, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, syndrome de Guillain Barré, sclérose en plaque, vascularite et glomérulonéphrite. <u>Note</u> : Les exceptions sont listées ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> - Les patients atteints de vitiligo ou d'alopécie, - Les patients ayant des antécédents d'hypothyroïdie auto-immune traités avec une dose stable d'hormonothérapie de substitution sont éligibles, - Toute affection cutanée chronique ne nécessitant pas de traitement systémique, - Les patients sans maladie active au cours des 5 dernières années peuvent être inclus mais uniquement après une consultation avec l'investigateur, - Les patients atteints d'une maladie cœliaque contrôlée uniquement par un régime alimentaire, - Les patients diabétiques traités avec de l'insuline. </p> <p>15- Troubles gastro-intestinaux chroniques graves associés à des diarrhées.</p> <p>16- Antécédents détectés sur le scanner pulmonaire de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumonie organisée (par exemple : bronchiolite oblitérante), de pathologie pulmonaire médicamenteuse ou de signes actifs de pneumonie, de pneumopathie interstitielle (quelle que soit la cause).</p> <p>17- Antécédents de cancer. <u>Note</u> : les patients ayant un antécédent de cancer de plus de trois ans sont éligibles s'ils ont été traités et qu'ils sont considérés comme guéris. Les patients ayant des</p>

	<p>antécédents de carcinome basocellulaire de la peau ou de carcinome in situ du col de l'utérus sont éligibles.</p> <p>18- Traitement anticancéreux concomitant ou dans les 3 ans précédant le début du traitement, y compris la chimiothérapie, l'immunothérapie, l'hormonothérapie, la biothérapie, ou les anti-angiogéniques (inhibiteurs du VEGFR ou du VEGFR).</p> <p>19- Tout élément médical ou personnel qui rendrait le patient incapable de se conformer aux procédures de l'étude et/ou qui pourrait interférer avec la sécurité du patient.</p> <p>20- Administration d'un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant la première dose de traitement à l'étude.</p> <p><u>Note</u> : les patients inclus ne doivent pas recevoir de vaccin vivant pendant qu'ils reçoivent le traitement à l'étude et jusqu'à 30 jours après la dernière dose. Les vaccins à base d'acide nucléique, les vaccins inactivés contre la COVID-19 sont autorisés.</p> <p>21- Infection en cours active, y compris :</p> <ul style="list-style-type: none"> • COVID-19. • Tuberculose (évaluation clinique comprenant les antécédents cliniques, l'examen clinique et les résultats radiographiques, ainsi que le dépistage de la tuberculose conformément aux pratiques locales). • Virus de l'hépatite B (résultat positif connu de l'antigène de surface du VHB [HbsAg]). Les patients présentant une infection au VHB passée ou résolue (définie par la présence d'anticorps anti-noyau du virus de l'hépatite B [anti-HBc] et l'absence d'HbsAg) sont éligibles. • Positivité au virus de l'hépatite C. • Virus de l'immunodéficience humaine (anticorps VIH1 / 2 positif). <p>Les patients atteints de psoriasis sévère (10 % de la surface de votre corps) ne sont pas éligibles.</p> <p>22- Syndrome paranéoplasique (SPN) de nature auto-immune, nécessitant un traitement systémique (corticothérapie systémiques ou immunosuppresseurs) ou symptomatologie clinique suggérant une aggravation du SPN.</p> <p>23- Femme enceinte ou allaitante.</p> <p><u>Note</u> : les femmes qui allaitent doivent arrêter d'allaiter avant la première dose du traitement, pendant toute la durée du traitement et au moins pendant 3 mois après la dernière dose du traitement.</p> <p>24- Allergie connue ou hypersensibilité au produit à l'étude ou à l'un de ces excipients.</p> <p>25- Traitement concomitant avec un autre traitement expérimental ou participation à un autre essai clinique.</p> <p>26- Patient faisant l'objet d'une protection juridique ou incapable d'exprimer sa volonté.</p>																
Plan de traitement	<table border="1" data-bbox="395 1377 1412 1848"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Voie</th> <th>Durée</th> <th>Dose et fréquence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Durvalumab (MEDI4736)</td> <td>IV</td> <td>60 min</td> <td>1500 mg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles puis 1500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou retrait de consentement ou pendant maximum 2 ans.</td> </tr> <tr> <td>Paclitaxel</td> <td>IV</td> <td>60 à 120 min</td> <td>200 mg/m² à J1 toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.</td> </tr> <tr> <td>Carboplatine</td> <td>IV</td> <td>15 à 60 min</td> <td>AUC 6 à J1 toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le traitement doit débuter dans les 7 jours après l'inclusion.</p>	Traitement	Voie	Durée	Dose et fréquence	Durvalumab (MEDI4736)	IV	60 min	1500 mg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles puis 1500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou retrait de consentement ou pendant maximum 2 ans.	Paclitaxel	IV	60 à 120 min	200 mg/m ² à J1 toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.	Carboplatine	IV	15 à 60 min	AUC 6 à J1 toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.
Traitement	Voie	Durée	Dose et fréquence														
Durvalumab (MEDI4736)	IV	60 min	1500 mg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles puis 1500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou retrait de consentement ou pendant maximum 2 ans.														
Paclitaxel	IV	60 à 120 min	200 mg/m ² à J1 toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.														
Carboplatine	IV	15 à 60 min	AUC 6 à J1 toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.														
Examens à réaliser	Voir tableau 1.																
Evènements indésirables	<p>Définition d'un Événement Indésirable Grave : décès, mise en jeu du pronostic vital (risque immédiat de décès), hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, handicap ou invalidité persistant(e)/anomalie ou malformation congénitale, événement cliniquement significatif.</p> <p>Les hospitalisations suivantes ne sont pas considérées comme un EIG :</p>																

	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation de moins de 24h. • Hospitalisation programmée requise par le protocole (administration des traitements, évaluation tumorale...) • Hospitalisation liée à une comorbidité si les critères suivants sont respectés : hospitalisation programmée avant l'étude ou programmée pendant l'étude si la chirurgie est devenue nécessaire du fait de la progression normale de la maladie ET le patient n'a pas eu d'événement indésirable. • Hospitalisation pour des examens de routine. • Hospitalisation pour une autre circonstance de la vie qui n'a aucune incidence sur l'état de santé et ne nécessite aucune intervention médicale ou chirurgicale (manque de logement, difficulté économique, répit pour les aidants, situation familiale, raison administrative...). <p>Les EIG sont à notifier de la signature du consentement jusqu'à 90 jours après le dernier traitement à l'étude à l'exception des événements liés au traitement à l'étude qui sont à notifier sans limite de temps. Seuls les EIG liés aux procédures spécifiques de l'étude sont à notifier pendant la phase de screening.</p>
Arrêt du traitement	<p>Le traitement doit être arrêté pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • A la demande du patient. • Événement indésirable inacceptable ou échec à tolérer le traitement. • Progression selon les critères RECIST 1.1. • Progression clinique déterminée par l'investigateur en l'absence de progression radiographique. • Grossesse ou allaitement. • Déviation au protocole qui, de l'avis de l'investigateur et/ou du promoteur, rend le patient inapte à l'administration du traitement à l'étude. • Patient perdu de vue. • Décès. • Fin de l'étude par le promoteur.
BIO-IFCT-2203	<p>Prélèvements tissulaires</p> <p>Un échantillon tissulaire est obligatoire à l'inclusion (8 à 10 lames de 4 µm et lame HES correspondante) au moment de l'inclusion. Cet échantillon doit avoir été prélevé dans les 6 mois avant l'inclusion.</p>
Centres	<p>25 centres participeront à cette étude. Les patients seront recrutés et pris en charge dans les services de pneumologie et d'oncologie des établissements de santé dont l'investigateur principal est membre ou participe aux essais de l'IFCT.</p>
Gestion de l'étude	<p>L'étude doit être conduite conformément au protocole. L'investigateur ne peut pas modifier le protocole ou en dévier sans examen préalable et approbation documentée/avis favorable de l'IFCT et après approbation d'une modification substantielle par CPP/ANSM.</p> <p>Des visites de monitoring seront organisées. Des audits ainsi que des inspections pourront également être organisés. En cas d'inspection, l'investigateur doit prévenir l'IFCT rapidement.</p> <p>L'investigateur doit s'assurer que les données sources sont exactes, lisibles, contemporaines, originales et attribuables au patient, que les données soient écrites à la main sur papier ou saisies électroniquement. Les documents de l'étude ainsi que les documents sources devront être archivés pour la durée maximale requise par la réglementation en vigueur.</p>
Rapport final et publication	<p>L'étude fera l'objet d'un rapport final et de publications.</p>

Tableau 1 - Examens à réaliser

	Evaluations pré-traitement*	PERIODE DE TRAITEMENT									Visite de suivi ¹⁰
		Cycle 1 Jour 1	Cycle 2 Jour 1	Cycle 3 Jour 1	Cycle 4 Jour 1	Cycle 5 Jour 1	Cycle suivants Jour 1	Toutes les 6 semaines jusqu'à 12 semaines puis toutes les 8 semaines ⁹	Si cliniquement indiqué	Fin de traitement	
Consentement éclairé	X										
Examen clinique et antécédents médicaux ¹	X	X ⁷	X ⁷	X ⁷	X ⁷	X ⁷	X ⁷			X ⁷	X ⁷
Hématologie ²	X	X ⁸	X ⁸	X ⁸	X ⁸	X ⁸	X ⁸			X ⁸	X Si cliniquement indiqué
Biochimie ³	X	X ⁸	X ⁸	X ⁸	X ⁸	X ⁸	X ⁸			X ⁸	X Si cliniquement indiqué
Coagulation ⁴	X								X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
Analyse d'urine (bandelette) ⁵	X								X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
Test de grossesse Sérique	X								X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
Scanner thoraco-abdominal avec injection de produit de contraste	X							X	X	X	X ¹¹
IRM ou scanner cérébral	X							X	X	X	X ¹¹
PET scan ou scintigraphie osseuse ⁶	X Si métastase osseuse ou signes /								X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué

	Evaluations pré-traitement*	PERIODE DE TRAITEMENT									Visite de suivi ¹⁰
		Cycle 1 Jour 1	Cycle 2 Jour 1	Cycle 3 Jour 1	Cycle 4 Jour 1	Cycle 5 Jour 1	Cycle suivants Jour 1	Toutes les 6 semaines jusqu'à 12 semaines puis toutes les 8 semaines ⁹	Si cliniquement indiqué	Fin de traitement	
	symptômes suspects										
ECG 12 dérivations	X								X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
Echocardiographie transthoracique (FEVG)	X								X	X Si cliniquement indiqué	
Questionnaire QLQ-C30-LC13	X							X			
Tissu tumoral disponible	X										

* Les évaluations pré-traitement doivent être effectuées dans les 35 jours précédant l'inclusion, à l'exception de l'examen clinique, de l'hématologie, de la biochimie et de la coagulation qui doivent être effectués dans les 14 jours précédant l'inclusion.

1 Poids, taille, ECOG Performance Status, tension artérielle, rythme cardiaque, température, statut tabagique et historique médical, signes et symptômes à l'inclusion, traitements concomitants incluant les stéroïdes

2 NFS

3 ALAT, ASAT, bilirubine totale, phosphatase alcaline, créatinine, albumine, Calcium, Magnésium, Sodium, Potassium, Chlore, phosphate, LDH, glucose, lipase, TSH (free T4 if TSH abnormal), troponine, créatine-kinase

4 Taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activé (TCA ou PTT) et INR.

5 Apparence, couleur, densité, pH, protéine, glucose, cétones, sang, nitrite, leucocytes.

6 Utilisation de la composante scanner d'un PET-scan : actuellement la composante scanner "low dose" ou avec correction de l'atténuation d'un PET-scan est peu utilisée dans l'évaluation de l'efficacité et ne devrait donc pas remplacer le scanner diagnostic avec injection de produit de contraste pour l'évaluation des critères RECIST. Néanmoins, si un site peut documenter le fait que la composante scanner du PET-scan est de qualité diagnostique identique à un scanner diagnostic (avec injection de produit de contraste), il peut alors être utilisé pour la mesure des critères RECIST.

7 Poids, taille, ECOG Performance Status, tension artérielle, rythme cardiaque, température, statut tabagique, événements indésirables, traitements concomitants incluant les stéroïdes

8 Dans les 3 jours précédant chaque dose.

9 Toutes les 6 semaines \pm 7 jours à partir de l'inclusion jusqu'à 12 semaines puis toutes les 8 semaines \pm 7 jours jusqu'à la progression de la maladie.

Le calendrier théorique des évaluations radiologiques doit être respecté, indépendamment des cycles de traitement.

Selon RECIST v1.1, les réponses partielles ou réponses complètes doivent être confirmées avec une nouvelle évaluation radiographique. Le scanner de confirmation

	Evaluations pré-traitement*	PERIODE DE TRAITEMENT									Visite de suivi ¹⁰
		Cycle 1 Jour 1	Cycle 2 Jour 1	Cycle 3 Jour 1	Cycle 4 Jour 1	Cycle 5 Jour 1	Cycle suivants Jour 1	Toutes les 6 semaines jusqu'à 12 semaines puis toutes les 8 semaines ⁹	Si cliniquement indiqué	Fin de traitement	
<p>de la réponse peut être effectué au plus tôt 4 semaines après la première réponse documentée et au plus tard lors du prochain scanner prévu par le protocole, selon ce qui est cliniquement indiqué. Les critères iRECIST ne seront pas utilisées.</p> <p>Un questionnaire LCSS est à effectuer à chaque évaluation tumorale.</p> <p>10 La première visite de suivi est à effectuer 90 jours après la dernière dose (+/- 7 jours).</p> <p>Les visites de suivi de survie doivent être effectuées environ tous les 3 mois à partir de la première visite de suivi.</p> <p>Les visites de suivi de la survie peuvent être effectuées par téléphone ou à l'hôpital.</p> <p>L'IFCT peut demander que des données de survie soient collectées pour tous les patients inclus en dehors de la fenêtre définie par le protocole. Au moment de cette demande, chaque patient sera contacté pour déterminer son statut de survie, sauf si le sujet a retiré son consentement.</p> <p>11 Les patients qui interrompent le traitement pour des raisons autres que la progression de la maladie continueront à effectuer des évaluations tumorales toutes les 8 semaines ± 7 jours jusqu'à la progression de la maladie.</p>											