

**Lonsurf® et utilisation de G-CSF :
Etre à la bonne dose intensité pour optimiser l'efficacité du traitement**

LONGBOARD C19-01

RESUME DU PROTOCOLE
ID-RCB Number: 2019-A02301-56

<u>Promoteur :</u>	GERCOR 151 rue du Faubourg St Antoine 75011 PARIS – France
<u>Contact Médical</u>	Dr Marie-line GARCIA LARNICOL
<u>GERCOR:</u>	Email: marie-line.garcia-larnicol@gercor.com.fr
<u>Investigateur Principal:</u>	Pr Jean-Baptiste BACHET Service d'Hépatogastro-entérologie Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, FRANCE 47-83 Boulevard de l'Hôpital 75651 Paris, France Tel: + 33 (0) 1 42 16 10 41 Fax: +33 (0) 1 42 16 12 38 E-mail: jean-baptiste.bachet@aphp.fr
<u>Méthodologiste:</u>	PhD Dewi VERNERÉY Méthodologie et qualité de vie en oncologie (INSERM 1098) - Université de Besançon, PCBio 3, boulevard Fleming, 25000 Besançon, France Email: dvernerey@chu-besancon.fr
<u>Comité scientifique:</u>	Dr Stephano KIM CHRU de Besançon, Besançon, France Prof Thierry ANDRE Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris, France Pr Christophe BORG CHRU Besançon, France Pr Pierre LAURENT-PUIG CHU Paris IdF Ouest - HEGP, Paris Dr Benoît ROUSSEAU Hôpital Henri Mondor, Créteil

Synopsis version 1.1 du 10/10/2019

ETUDE N°	LONGBOARD C19-01
NUMERO ID-RCB	2019-A02301-56
TITRE	Lonsurf® et utilisation de G-CSF : être à la bonne dose intensité pour optimiser l'efficacité du traitement.
SPONSOR	GERCOR 151 Rue du Faubourg St Antoine, 75011 Paris-France
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Pr Jean-Baptiste BACHET Service d'Hépatogastro-Entérologie, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, France.
COMITÉ SCIENTIFIQUE	Dr Stephano KIM Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Besançon, CHRU de Besançon, Besançon, France. Pr Thierry ANDRE Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris, France. Pr Christophe BORG Oncologie médicale, Immuno-oncologie et biotechnologies en cancérologie, UMR1098 UBFC/EFS/INSERM, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon, Besançon, France. Pr Pierre LAURENT-PUIG CHU Paris IdF Ouest - HEGP Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France. Dr Benoît ROUSSEAU Oncologie médicale et pharmacologie clinique, Innovation et Développement de médicaments - Unité "Galilée" – Tumeur solides, INSERMU955 Team 18, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France.
METHODOLOGISTE-STATISTICIEN	PhD Dewi VERNEREY Méthodologie et qualité de vie en oncologie (INSERM 1098) - Université de Besançon, PCBio, Besançon, France.
RATIONNEL	Le traitement par trifluridine / tipiracil a démontré son efficacité chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CRCm) résistants aux médicaments standards (fluoropyrimidine, oxaliplatine, irinotécan, bevacizumab et panitumumab ou cetuximab en cas de tumeurs RAS non muté) dans une étude de phase III versus placebo. Ces données ont été

confirmées dans une étude de phase IIIb2. Des résultats prometteurs de trifluridine / tipiracil ont également été rapportés chez des patients atteints d'un cancer gastrique métastatique résistants (fluoropyrimidine, sels de platine, et taxanes ou irinotécan). Récemment une étude randomisée de phase III a démontré l'efficacité de trifluridine/tipiracil versus placebo en troisième ligne chez des patients atteints de cancer gastrique métastatique.

Le trifluridine / tipiracil est une combinaison de trifluridine (un analogue d'acide nucléique à base de thymidine) et de chlorhydrate de tipiracil (un inhibiteur de thymidine phosphorylase) administrée par voie orale. La trifluridine est le composant cytotoxique actif de la combinaison. La forme trifluridine triphosphate est incorporée dans l'ADN, cette forme est responsable des effets antitumoraux. Le chlorhydrate de tipiracil est un puissant inhibiteur de la thymidine phosphorylase qui, combiné à la trifluridine forme cette association, il prévient la dégradation rapide de la trifluridine permettant un niveau plasmatique adéquat de la substance active.

L'association trifluridine / tipiracil est administrée par voie orale deux fois par jour à la dose de 35 mg / m², après les repas du matin et du soir, 5 jours par semaine, avec 2 jours de repos, 2 semaines consécutives suivies d'une période de repos de 14 jours. Cette séquence représente un cycle de traitement.

Son profil de sécurité est globalement bon. La toxicité hématologique est l'effet indésirable le plus fréquent avec un taux de neutropénie de grade 3 ou 4 variant de 18% à 42%, avec 4% de neutropénie fébrile et conduisant à une réduction de la dose chez environ 15% à 20% des patients.

La survenue d'une neutropénie au cours du premier cycle a été associée à l'efficacité du traitement avec une survie sans progression (SSP) de 4,3 mois chez les patients présentant une neutropénie de grade 3-4 versus 2,0 mois chez les patients non neutropéniques (Hazard ratio [HR], 0,41; intervalle de confiance de 95% [IC], 0,24-0,72; P = 0,002) .

L'incorporation de trifluridine dans l'ADN induit des cassures simple brin suivies de cassures double brin au cours de la phase G2 / M du cycle cellulaire. La recombinaison homologue est le principal mécanisme de réparation de l'ADN provoqué par des cassures double brin et l'ATM (ataxia telangiectasia mutated) intervient dans la réponse aux dommages liés à l'ADN cellulaire. Ensuite, ATM phosphoryle les gènes clés associés à la recombinaison homologue en aval. Dans une publication récente, les polymorphismes de l'ATM et de la XRCC3 semblaient corrélés à l'efficacité de la trifluridine / tipiracil mais aussi à la survenue d'une neutropénie de grade 3-4.

Les études pharmacocinétiques de trifluridine / tipiracil ont montré que les concentrations de trifluridine et la surface sous la courbe (AUC) étaient multipliées par 22 et 37 fois en association avec le tipiracil par rapport à la trifluridine seule, respectivement. Le temps de la concentration maximale observée (T_{max}) de la trifluridine et tipiracil sont respectivement 2 et 3 heures et leur demi-vie (T_{1/2}) 2 heures et 2-3 heures, respectivement. La liaison aux protéines plasmatiques de la trifluridine était élevée (96%) et indépendante de la concentration ; la trifluridine était principalement liée à l'albumine sérique. Le tipiracil est faiblement lié aux protéines (<8%) mais constitue le substrat de deux transporteurs (OCT2 et MATE1). La variabilité entre patients de la trifluridine est de 42% et devrait être supérieure dans la vie réelle, en particulier chez les patients mal nourris présentant de faibles concentrations en albumine ou chez les patients présentant des antécédents de résection hépatique et / ou digestive susceptibles d'altérer l'absorption et de modifier le métabolisme. La fraction libre de trifluridine (non liée aux protéines) peut être un marqueur plus utile que la concentration totale de trifluridine / tipiracil car, en tant que fraction de médicament actif, elle peut aider à mieux prévoir l'apparition d'une neutropénie de haut niveau et/ou d'un bénéfice antitumoral. Les concentrations plasmatiques observées de la AUC_{0-last} et de la concentration plasmatique maximale observée (C_{max}) étaient environ 37 et 22 fois plus élevées, respectivement, avec l'association trifluridine / tipiracil versus trifluridine seule.

L'exposition (AUC) à la trifluridine pourrait constituer un biomarqueur permettant de prédire une neutropénie de grade ≥ 3 .

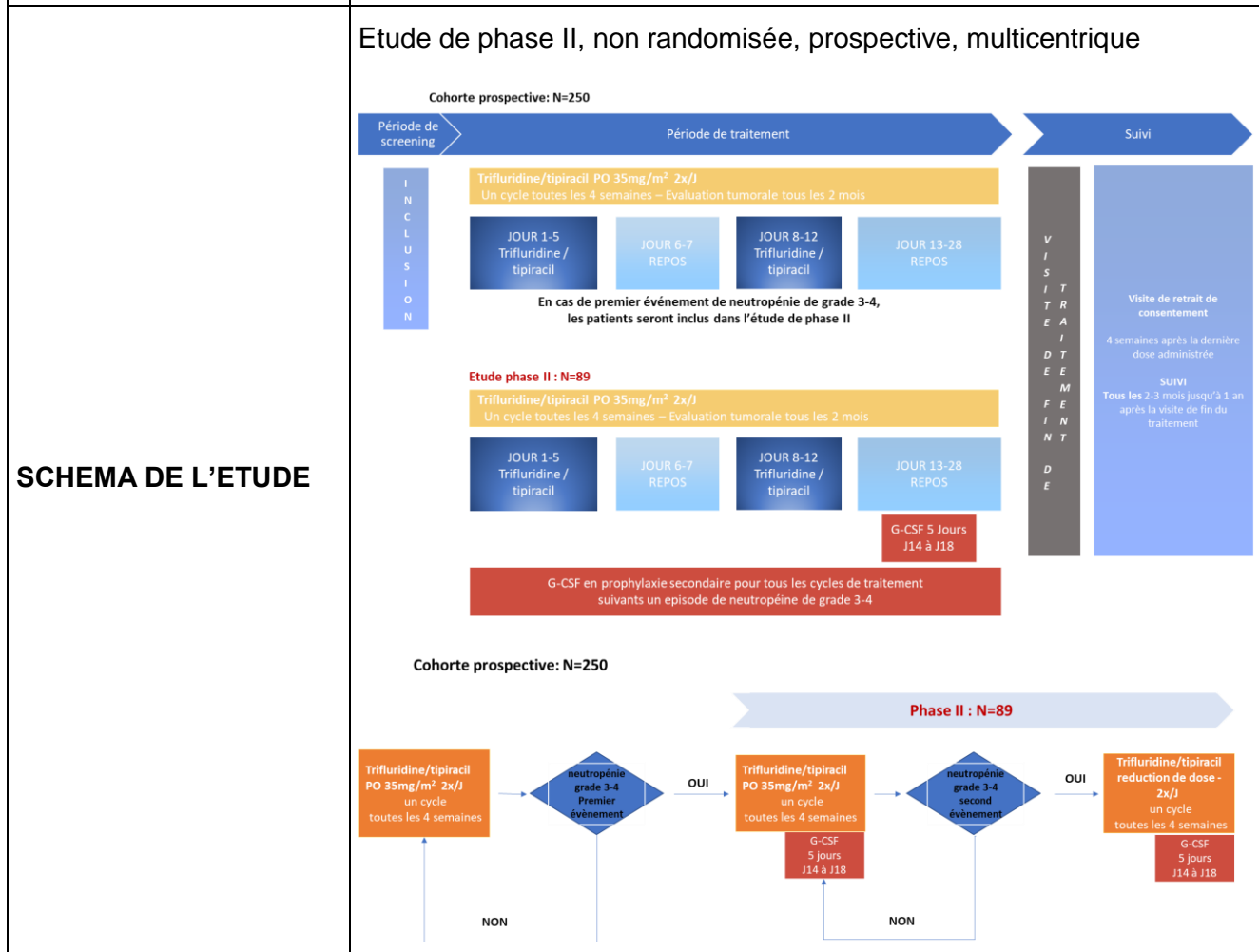
La neutropénie est une complication classique des traitements cytotoxiques. Les neutropénies fébriles sont associées à un taux de mortalité de 9,5% et à une hospitalisation de 6 jours en moyenne. Des méta-analyses récentes ont montré que l'utilisation des facteurs de croissance (G-CSF) permettait de maintenir la dose-intensité du traitement cytotoxique et était associée à une meilleure survie globale (SG).

De plus, il n'y a actuellement aucune recommandation précise quant à l'utilisation du G-CSF avec trifluridine / tipiracil. Des analyses non publiées de la base de données RECURSE montrent que divers paramètres cliniques peuvent être associés au risque de neutropénie : âge ≥ 65 ans, sexe féminin, race (la neutropénie étant plus fréquente dans la population caucasienne), le taux de leucocytes à la baseline et le délai entre le diagnostic et la randomisation ≥ 36 mois. Ces données sont trop préliminaires pour permettre de proposer une prophylaxie primaire par G-CSF dans un sous-groupe défini de patients.

Cependant, une prophylaxie secondaire basée sur l'administration de G-CSF semble efficace, avec une prescription à partir du 14^{ème} jour.

La recherche et l'identification de biomarqueurs moléculaires dans le sang périphérique constituent une voie prometteuse pour l'analyse

translationnelle. L'ADN tumoral circulant (ADNtc) est éliminé par la mort des cellules tumorales dans la circulation et son analyse permet de détecter les altérations moléculaires ; des altérations géniques spécifiques et des analyses du génome entier. Sa spécificité est très élevée, mais sa sensibilité varie en fonction des caractéristiques de la tumeur, en particulier du stade tumoral. La présence de l'ADNtc était corrélée au degré de différenciation de la tumeur et le taux d'ACE et de CA19-9 dans le cancer du pancréas métastatique. La concentration d'ADNct a été montrée comme un marqueur pronostique fort dans le cancer colorectal.



BUT DE L'ETUDE

Le but de cette étude de phase II non randomisée est :

- i) D'évaluer l'efficacité de la prophylaxie secondaire par G-CSF en cas de neutropénie de grade 3 ou 4 dans le but de maintenir l'intensité optimale de la dose, et
- ii) D'identifier les facteurs cliniques et biologiques prédictifs de la neutropénie de grade 3 ou 4 chez les patients traités par trifluridine / tipiracil pour un cancer colorectal métastatique.

OBJECTIFS	<p>L'objectif principal est :</p> <p>D'évaluer, chez les patients atteints de CCRm traités par trifluridine / tipiracil après l'introduction de G-CSF en prophylaxie secondaire, le taux de patients ayant reçu leur traitement sans réduction de la dose trifluridine / tipiracil, sans report de traitement supérieur à 7 jours à 6 mois de traitement ou à progression ou en cas d'arrêt de traitement ou de décès ou arrêt du traitement pour une autre cause que la neutropénie si ceux-ci sont observés dans les 6 premiers mois de traitement.</p> <p>Les objectifs secondaires sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La survie globale (GS) dans l'ensemble de la cohorte et dans les sous-groupes de patients présentant au moins un épisode de neutropénie de grade 3-4 ou sans neutropénie de grade 3-4, - la survie sans progression (SSP) dans l'ensemble de la cohorte et dans les sous-groupes de patients présentant au moins un épisode de neutropénie de grade 3-4 ou sans neutropénie de grade 3-4, - Taux de réponse objective (ORR) et taux de contrôle de la maladie (DCR) selon les critères d'évaluation des réponses des tumeurs solides (RECIST) v1.1 dans l'ensemble de la cohorte et dans les sous-groupes de patients présentant au moins un épisode de neutropénie de grade 3-4, - L'évaluation de l'indice de performance (ECOG PS), - L'analyse de sécurité (retard de la dose, réduction de la dose pour d'autres raisons que la neutropénie de grade 3 ou 4), - Nombre de patients pour lesquels une réduction de la dose était requise et raisons de la réduction de la dose, - Identification des facteurs cliniques et biologiques à la baseline associés à la survenue d'une neutropénie de grade 3 ou 4 dans l'ensemble de la cohorte et conception d'un modèle prédictif de survenue d'une neutropénie. - Valeur pronostique du taux d'ADN tumoral circulant (ADNtc) à l'inclusion dans l'ensemble de la cohorte et valeur prédictive de la modification précoce du taux de l'ADNtc (à C2J1 +/- 3 jours), - Valeur pronostique des facteurs de croissance sériques à l'inclusion dans l'ensemble de la cohorte et valeur prédictive du changement précoce de ces biomarqueurs (mêmes points de temps que l'ADNtc).
------------------	---

<p>EFFECTIFS</p>	<p>Cohorte prospective de patients traités par trifluridine / tipiracil, taille maximale de l'échantillon 250 patients. D'après l'étude RECORSE, on s'attend à ce que 89 patients présentent une neutropénie de grade 3 ou 4. Le taux de récurrence de neutropénie de grade 3-4 sera évalué à 6 mois chez 53 patients évaluable ayant reçu une prophylaxie secondaire par G-CSF.</p>
<p>POPULATION DE L'ETUDE</p>	<p><u>Critères d'inclusion pour la cohorte prospective</u></p> <p>Pour pouvoir participer à l'étude, un patient doit satisfaire tous les critères d'inclusion suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Consentement éclairé signé et daté, 2. Les patients désireux et capables de se conformer aux exigences du protocole, 3. Adénocarcinome colorectal prouvé histologiquement, 4. Maladie de stade IV, 5. Espérance de vie d'au moins 6 mois, 6. Schémas de chimiothérapie antérieurs avec chacun des agents suivants : fluoropyrimidine, oxaliplatine, irinotécan, traitement par facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (bevacizumab, aflibercept et récepteur du facteur de croissance anti-épidermique (EGFR) (cétuximab ou panitumumab pour les tumeurs <i>RAS</i> et <i>BRAF</i> non mutées), 7. Au moins une lésion mesurable ou évaluable évaluée par tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique (IRM) conformément au RECIST v1.1, 8. Age \geq 18 ans, 9. ECOG PS 0-1, 10. Fonction hématologique adéquate : neutrophiles $> 1,5 \times 10^9/L$; plaquettes $> 100 \times 10^9/L$; hémoglobine ≥ 9 g/dL, 11. Clairance calculée de la créatinine ≥ 30 mL min, 12. Fonction hépatique adéquate : aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT) $\leq 2,5$ x la limite supérieure normale (LSN ; ≤ 5 x LSN en cas de métastase hépatique), bilirubine totale $\leq 1,5$ x LSN (< 2 x ULN en cas d'hyperbilirubinémie en rapport avec une maladie de Gilbert), albumine ≥ 25 g / L, 13. Évaluations de baseline : évaluations cliniques et sanguines de moins de 14 jours avant l'inclusion et le début du traitement par trifluridine / tipiracil, évaluation de la tumeur (scanner ou IRM, évaluation des lésions non mesurables) dans les 21 jours précédant l'inclusion et le début de trifluridine / tipiracil,

14. Les patientes doivent être stérilisées chirurgicalement, être ménopausées ou s'engager à utiliser une méthode de contraception fiable et appropriée au cours de l'étude (le test de grossesse doit être négatif dans les 7 jours précédant l'inclusion) et au moins 6 mois après la dernière dose du traitement à l'étude (le cas échéant). Toutes les patientes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse sanguin négatif (β -HCG) dans les 72 heures précédant le début du traitement par la trifluridine / tipiracil. L'allaitement n'est pas autorisé. Les patients de sexe masculin doivent accepter d'utiliser une contraception efficace en plus de demander à leur partenaire d'utiliser une méthode de contraception pendant l'essai et au moins 6 mois après la fin du traitement,

15. Enregistrement auprès du système national de santé ou PUMA (Protection Universelle MALadie).

Principaux critères de non-inclusion pour la cohorte prospective

Un patient présentant l'un des critères suivants ne pourra pas être inclus dans la cohorte :

1. Antécédents médicaux ou signes de métastases du SNC lors d'un examen physique, sauf en cas de traitement adéquat (les patients présentant des métastases non irradiées du SNC, ou des convulsions non contrôlées par un traitement médical standard seront exclus), les patients traités précédemment peuvent participer à condition qu'ils soient stables (c'est-à-dire sans signe de progression par imagerie pendant au moins 28 jours avant la première dose de traitement),
2. Maladie locale ou localement avancée (stades I à III),
3. Traitement à la warfarine,
4. Hypercalcémie non contrôlée,
5. Traitement antitumoral non planifié concomitant (par exemple : chimiothérapie, traitement par thérapies ciblées, immunothérapie),
6. Déficit complet en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD),
7. Traitement avec tout autre médicament expérimental dans les 28 jours précédant l'entrée dans l'étude,
8. Carcinose péritonéale symptomatique avec symptômes occlusifs ou ascite non contrôlée,
9. Autre maladie non maligne grave et non contrôlée (par exemple, infection active nécessitant un traitement systémique, endoprothèse coronaire ou infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois),
10. Patients infectés par le VIH ou séropositifs,
11. Hépatite B ou C non traitée,

	<p>12. Autre tumeur maligne concomitante ou antérieure, sauf : carcinome in situ du col utérin traité de manière adéquate, ii / carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau, iii / cancer en rémission complète depuis plus de 5 ans,</p> <p>13. Administration concomitante de phénytoïne prophylactique et de vaccins à virus vivants atténués tels que le vaccin de la fièvre jaune 28 jours avant la première dose de traitement.</p> <p>14. Patient sous tutelle, curatelle ou sous protection de justice.</p>
TRAITEMENT	Utilisation de G-CSF comme prophylaxie secondaire chez les patients atteints de neutropénie de grade 3 ou 4 et recevant une chimiothérapie par trifluridine / tipiracil (35 mg / m ² après les repas du matin et du soir, 5 jours par semaine, avec 2 jours de repos, pendant 2 semaines, puis période de repos de 2 semaines (un cycle représente 4 semaines).
PERIODE DE RECRUTEMENT	24 mois
DATES DE L'ETUDE	<p>Première inclusion : Premier semestre 2020.</p> <p>Dernière visite du dernier patient traité dans l'étude : second semestre 2021.</p> <p>Fin d'étude : Second semestre 2022</p>
PARAMETRES D'EVALUATION	<p>Critère principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de patients exempts de réduction de la dose de trifluridine / tipiracil ou de reports de cycles supérieurs à 7 jours à 6 mois de traitement ou en progression ou décès ou arrêt du traitement pour une autre cause que la neutropénie, si elle est observée dans les 6 mois. <p>Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie globale (SG), - Survie sans progression (SSP), - Taux de réponse objectif (ORR), - Taux de contrôle de la maladie (DCR), - Evaluation ECOG PS, - Recueil des toxicités, - Evaluer le taux de réduction de dose, - Identifier les facteurs clinique ou biologiques de la baseline associés à la survenue d'une neutropénie de grade 3-4.
ETUDES TRANSLATIONNELLES	<p>La recherche translationnelle à la baseline et à C2J1 comprendra :</p> <p>1 / analyse des polymorphismes ATM et XRCC3 pour évaluer la corrélation entre ces polymorphismes et l'efficacité de la trifluridine / tipiracil d'une part et la survenue d'une neutropénie de grade 3-4 d'autre part,</p>

	<p>2 / analyse de l'ADN tumoral circulant avec évaluation de la valeur prédictive et pronostique d'une modification précoce (C2J1 ± 3 jours) sous traitement,</p> <p>3 / analyse des facteurs de croissance sériques à l'inclusion et au C2J1 +/- 3 jours (identique à l'ADNtc) pour évaluer la valeur pronostique / prédictive de ces biomarqueurs.</p>
<p>ANALYSES STATISTIQUES</p>	<p>Alpha (unilatéral) 2.5%, Puissance 85%</p> <p>L'objectif principal de cette étude de phase II prospective multicentrique est d'évaluer à 6 mois le taux de patients sans réduction de dose ni de traitement différé de plus de 7 jours après l'introduction du G-CSF (prophylaxie secondaire) chez les patients ayant présenté une neutropénie de grade 3-4 au cours du traitement par la trifluridine / tipiracil. Les patients atteints de mCRC et traités par la trifluridine / tipiracil devront avoir reçu au préalable les thérapies standards (5-fluorouracil, oxaliplatine, CPT11, thérapies ciblées le cas échéant).</p> <p>Dans cette étude de phase II, seules les réductions de dose ou les reports de cycles supérieurs à 7 jours en raison d'une neutropénie de grade 3-4 seront comptabilisées comme un événement. Les patients ne présentant pas de réduction de dose ni de report de cycles de > 7 jours en progression ou de décès ou d'arrêt du traitement pour des causes autres que la neutropénie s'ils sont observés dans les 6 mois seront informatifs pour le taux de réduction de la dose ou du retard de cycles de > 7 jours à 6 mois.</p> <p>Les réductions de dose ou les reports de cycles de > 7 jours pour une autre toxicité qu'une neutropénie de grade 3-4 (diarrhée, fatigue...) seront autorisés et ne seront pas comptés comme un événement.</p> <p>-H0 (nulle) : un taux de patients sans réduction de dose ou retard de cycles supérieurs à 7 jours à 6 mois de 50% (inintéressant de poursuivre toute investigation ultérieure), -H1 (alternative) : taux de patients ne présentant pas de réduction de dose ni de report de cycles supérieurs à 7 jours à 6 mois de 70% (en faveur d'une poursuite de l'évaluation dans un essai ultérieur).</p> <p>Un design en une étape Fleming sera utilisé. L'hypothèse nulle selon laquelle le taux réel de patients sans réduction de dose à 6 mois est de 0,5 sera testée par rapport à une hypothèse alternative unilatérale de H1.</p> <p>53 patients atteints de neutropénie de grade 3-4 et informatifs à 6 mois après l'introduction de G-CSF (vivants sans réduction de dose et rechute de neutropénie de grade 3-4 ou ayant présenté une rechute de</p>

neutropénie de grade 3-4 et une réduction de la dose au cours du suivi) seront inclus.

S'il y a 33 (62%) patients ou moins sans réduction de dose au bout de 6 mois de suivi chez ces 53 patients, l'étude sera considérée comme non intéressante.

L'hypothèse nulle sera rejetée si 34 (64%) patients ou plus sont sans réduction de dose à 6 mois et le traitement sera considéré comme intéressant. Cette conception donne un taux d'erreur de type I de 0,025 et une puissance de 0,85 lorsque le nombre réel de patients sans taux de neutropénie de grade 3-4 à 6 mois est de 0,70 dans l'hypothèse alternative.

En considérant un taux de 40% de patients non informatifs ou perdus de vue, le nombre total de patients à inclure dans cette phase II est de $53 * 1,66 = 89$ patients. Certains patients de la cohorte ne pourront pas être inclus dans l'étude prospective de phase II en raison d'une maladie évolutive et malgré la survenue d'une neutropénie de grade 3-4.

Dans ce design, seuls les patients présentant une toxicité (neutropénie) de grade 3-4 sont inclus dans l'étude de phase II pour l'évaluation des critères de jugement.

Considérant un taux de 38% rapporté dans l'étude RECORSE $89 * 100/38 =$ au moins 234 patients doivent être screenés.

Ainsi, les inclusions dans la cohorte prospective et dans l'essai de phase II seront poursuivies jusqu'à obtention du nombre de 53 patients évaluable pour le taux de rechute de neutropénie de grade 3-4 à 6 mois. Afin de minimiser le risque d'échec de cette étude, le budget de l'étude clinique a été établi sur la base d'une cohorte prospective de 250 patients traités par trifluridine / tipiracil.

Règles pour arrêter les inclusions dans la cohorte :

- Si le nombre de 53 patients évaluable pour l'objectif principal à 6 mois est obtenu avant l'inclusion des 250 patients dans la cohorte prospective, les inclusions dans la cohorte seront arrêtées.

- Si le nombre de 53 patients évaluable pour l'objectif principal n'est pas obtenu après l'inclusion des 250 patients dans la cohorte prospective, les inclusions dans la cohorte seront arrêtées, en accord avec la taille maximale de l'échantillon définie pour la cohorte.

En cas de premier événement de neutropénie de grade 3-4, les patients seront inclus, ils n'auront pas de réduction de dose et recevront une prophylaxie secondaire avec G-CSF à demi-vie courte, au cours du cycle suivant : une injection par jour en sous cutané, pendant 5 jours, du jour 14 au jour 18.

En cas d'événement secondaire de neutropénie de grade 3-4 malgré la prophylaxie secondaire par le G-CSF, la posologie de trifluridine / tipiracil sera ajustée en fonction du RCP (Résumé des caractéristiques du

	produit). La prophylaxie secondaire au G-CSF sera poursuivie avec la dose de réduction suivant le même schéma d'administration que celui décrit ci-dessus.
--	--

STUDY PLAN TABLE	Screening	Période de traitement (Jusqu'à progression ou toxicité)						Période de suivi		
		Visite de screening (≤14 jours avant le traitement)	Cycle 1 et + n						Evaluation (Tous les 2 mois - 2 cycles)	Fin de traitement (28 jours après le dernier cycle)
		J1 +/- 3 J	J1-J5	J6-J7	J8-J12	J13-J14	J15- J27			
Trifluridine-tipiracil 35 mg/m ² 2X/J			X	Repos	X	Repos	2 semaines de repos			
Phase II injection G-CSF						X ^f (J14-J18)				
Signature consentement éclairé	X									
Eligibilité	X									
Données démographiques, Antécédents dont antécédents cardiaques)	X									
Traitements antérieurs	X									
Examen physique et signes vitaux ¹	X	X						X	X	
Bilan hématologique ²	X	X ^d						X	X	
Bilan sanguine rénal ³	X	X ^d						X	X	
Bilan sanguin hépatique ⁴	X	X ^d						X	X	
Protéinurie	X	X ^d						X	X	
CA19-9, ACE	X							X ^e	X	
ECG (évaluation cardiaque)	X							X ^b		
ECOG PS	X	X ^d						X	X	
Evaluation radiologique par CT-scan ou IRM (RECIST v1.1)	X ⁵							X ^e	X if applicable	
Test de grossesse ⁶	X	X ^c							X	
Evènements indésirables (NCI-CTCAE v5.0)	X	X ^d						X ^c	X	
Statut vital et statut tumoral ⁷								X	X	X
Etude translationnelle										
Prélèvements sanguins	X ^a						X ^a			

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ACE, Antigène carcino-embryonnaire; CA19-9, Antigène carbohydre 19-9; CTCAE, Common terminology Criteria for Adverse Events

^a Avant le début du traitement par Lonsurf® (à l'inclusion ou avant C1J1) et au cycle 2 J1 par Lonsurf® (+/- 3 jours)

^b Si indiqué cliniquement

^c Jour 1 de chaque cycle

^d Jour 1 de chaque cycle si traitement bien toléré

^e Tous les 2 cycles ou en cas de symptômes

^f si neutropénie de grade 3-4 dans le cycle précédent, G-CSF pendant 5 jours de J14-J18

1. Incluant le poids, l'examen neurologique, la tension artérielle
2. Leucocytes, neutrophiles, lymphocytes, monocyte, hémoglobine, plaquettes
3. Sodium, potassium, créatinine, calcium
4. Albumine, bilirubine totale, aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), phosphatase alcaline (PAL), temps de thromboplastine partiel, lactate déshydrogénase (LDH) seulement à la baseline et aux évaluations tumorales, Protéine C réactive (CRP) seulement à la baseline et aux évaluations tumorales
5. Pas plus de 21 jours avant l'inclusion
6. Pour les femmes en Age de procréer (test sanguin)
7. Date de décès ou la cause du décès seront recueillies dans l'eCRF