



RÉSUMÉ

NOM D'ÉTUDE NUMERO Eu CT	BETWEEN G-124
TITRE	Bevacizumab plus trifluridine/tipiracil en administration bihebdomadaire pour réduire la neutropénie de grade 3-4 chez les patients atteints de mCRC : une étude de phase II prospective, multicentrique, comparative, randomisée du GERCOR BETWEEN G-124.
ACRONYME	BETWEEN
PROMOTEUR	GERCOR
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Prof Jean-Baptiste BACHET Service d'Hépto-Gastro-Entérologie, Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, France
INTRODUCTION ET RATIONNEL D'ÉTUDE	<p>Le trifluridine/tipiracil a démontré son efficacité chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (mCRC) résistant aux médicaments standard (fluoropyrimidine, oxaliplatine, irinotécan, bevacizumab, et panitumumab ou cetuximab pour les tumeurs de type <i>RAS</i> non muté) dans une étude de phase III par rapport au placebo. Ces résultats ont été confirmés dans une étude de phase IIIb. Dans les cas de mCRC résistant, des résultats prometteurs pour la combinaison de trifluridine/tipiracil et bevacizumab ont été rapportés dans une étude de phase II. Cette combinaison a été évaluée dans l'essai de phase III SUNLIGHT (NCT04737187), montrant des augmentations significatives de la survie sans progression (SSP=PFS; médiane de 5,6 contre 2,4 mois; HR=0,44; IC à 95 %, 0,36-0,54; p<0,001) et de la survie globale (SG=OS; médiane de 10,8 contre 7,5 mois; HR=0,61; IC à 95 %, 0,49-0,77; p<0,001) avec une toxicité acceptable et aucun impact négatif sur la qualité de vie, établissant ainsi un nouveau standard de soin en troisième ligne de traitement du mCRC.</p> <p>Typiquement, le trifluridine/tipiracil est pris par voie orale deux fois par jour à 35 mg/m² après les repas, 5 jours par semaine avec 2 jours de repos, pendant 2 semaines consécutives, suivies d'une période de repos de 14 jours, réalisant un cycle de 28 jours. Les toxicités hématologiques sont courantes, avec des taux de neutropénie de grade 3-4 de l'ordre de 40%, et 4 % de neutropénie fébrile, entraînant des réductions de dose chez 15 % à 20 % des patients.</p> <p>Un nouveau schéma bihebdomadaire a été testé dans une étude de phase II : trifluridine/tipiracil (35 mg/m², 5 jours par semaine, 2 jours de repos, 7 jours de repos) plus bevacizumab (5 mg/kg IV le premier jour), un cycle tous les 14 jours, réduisant la neutropénie de grade 3-4 à 15,9 %, mais l'étude ne comprenait que 46 patients asiatiques.</p> <p>La neutropénie fébrile, une complication courante des traitements cytotoxiques, a un taux de mortalité de 9,5 % et une hospitalisation médiane de 6 jours. Des méta-analyses indiquent que les facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) aident à maintenir la dose intensité et améliorent la survie globale. Bien qu'il n'y ait pas de recommandation claire pour l'utilisation du G-CSF avec le trifluridine/tipiracil, des analyses non publiées de la base de données de l'étude REOURSE suggèrent que des facteurs comme l'âge ≥65 ans, le sexe féminin, la race blanche, les niveaux de leucocytes lors de l'inclusion et le temps entre le diagnostic initial et la randomisation ≥36 mois peuvent augmenter le risque de neutropénie. Ces résultats sont préliminaires, mais une prophylaxie secondaire avec G-CSF à partir du jour 14 a été évaluée dans l'étude de phase II LONGBOARD et est efficace (NCT04166604).</p>

BUT DE L'ETUDE	Évaluer l'impact d'une administration bihebdomadaire (bras expérimental) par rapport à une administration conventionnelle (bras de contrôle) de la combinaison trifluridine/tipiracil plus bevacizumab sur le taux de neutropénie de grade 3-4 chez les patients atteints de mCRC, et identifier les facteurs cliniques et biologiques prédictifs de la neutropénie de grade 3-4 dans cette population de patients.
PHASE CLINIQUE	Phase II
MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX	Trifluridine/tipiracil, bevacizumab
OBJECTIFS D'ÉTUDE et CRITERES d'ÉVALUATION	
Objectif principal	Critère d'évaluation principal
Évaluer l'occurrence de neutropénie de grade 3-4 chez les patients atteints de mCRC traités par la combinaison de bevacizumab et d'une administration bihebdomadaire de trifluridine/tipiracil (bras expérimental) comparée à une administration conventionnelle (bras de contrôle).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le taux de neutropénie grade 3-4 selon les Critères de Grading des Effets Indésirables (EI) du NCI (NCI-CTCAE) v5.0.
Objectifs secondaires	Critères d'évaluation secondaires
<ul style="list-style-type: none"> ▪ SG dans les deux bras. ▪ SSP dans les deux bras. ▪ La meilleure réponse globale (BOR) selon les Critères de Réponse des Tumeurs Solides (RECIST) v1.1 dans les deux bras. ▪ Le taux de contrôle de la maladie (DCR) selon RECIST v1.1 dans les deux bras. ▪ La SG, la SSP, l'BOR et le DCR dans les sous-groupes de patients avec au moins un épisode de neutropénie de grade 3-4 ou sans neutropénie de grade 3-4 dans les deux bras. ▪ La sécurité et la tolérance dans les deux bras selon les NCI-CTCAE v5.0. ▪ L'administration du traitement (retard de dose, réduction de dose, réduction de dose non liée à la neutropénie de grade 3-4) dans les deux bras. ▪ L'indice de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) dans les deux bras. ▪ Qualité de vie liée à la santé (HRQoL) selon le questionnaire EORTC Core Quality of Life (EORTC QLQ-C30) V3.0 dans les deux bras. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ OS dans les deux bras, ▪ SSP dans les deux bras, ▪ BOR dans les deux bras, ▪ DCR dans les deux bras, ▪ SG, SSP, BOR et DCR dans les sous-groupes de patients avec au moins un épisode de neutropénie de grade 3-4 ou sans neutropénie de grade 3-4 dans les deux bras, ▪ Incidence et grade des EI et EI grave (EIG) dans les deux bras, ▪ Incidence de retard de dose, de réduction de dose, de réduction de dose non liée à une neutropénie de grade 3-4) dans les deux bras, ▪ Conformité au traitement (pourcentage de patients respectant le traitement) dans les deux bras, ▪ Délai de détérioration de l'ECOG PS dans les deux bras. ▪ HRQoL selon le questionnaire EORTC QLQ-C30 V3.0 dans les deux bras.
SCHÉMA D'ÉTUDE	Il s'agit d'une étude de phase II prospective, multicentrique, comparative et randomisée visant à évaluer l'impact d'une administration bihebdomadaire (bras expérimental A) par rapport à une administration conventionnelle (bras contrôle B) de la combinaison trifluridine/tipiracil plus bevacizumab sur le taux de neutropénie de grade 3-4 chez les patients atteints de mCRC. Le schéma d'étude est fourni à la fin du synopsis.
NOMBRE DE PATIENTS	Un total de 162 patients seront randomisés dans l'étude (pour obtenir 145 patients évaluable, ratio 2 : 1), avec 108 patients attendus dans le bras expérimental et 54 patients dans le bras de contrôle.
CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION	
Critères d'inclusion	
Le patient est éligible pour être inclus dans l'étude seulement si tous les critères suivants sont remplis :	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Consentement éclairé signé et daté, 2. Patients disposés et capables de se conformer aux exigences du protocole, 	

3. Âge \geq 18 ans,
4. État de performance ECOG 0-1,
5. Adénocarcinome colorectal histologiquement prouvé,
6. Maladie au stade IV,
7. Régimes de chimiothérapie antérieurs comprenant chacun des agents suivants : fluoropyrimidines, oxaliplatine, irinotécan, thérapie anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept), et thérapie anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab pour les tumeurs avec mutation *RAS* non muté).
Plus précisément, les patients atteints d'une tumeur MSI-H/dMMR doivent avoir déjà été traités par immunothérapie (agent anti-PD-1) et les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une mutation *BRAF* V600E doivent avoir déjà reçu un traitement par inhibiteur de *BRAF*.
8. Évaluation tumorale (scanner [CT] ou imagerie par résonance magnétique [IRM]) réalisée au plus tard 21 jours précédant l'inclusion, avec au moins une lésion mesurable ou évaluable selon RECIST v1.1,
9. Connaissance du statut mutationnel *BRAF* et *RAS*, ainsi que du statut de l'instabilité microsatellitaire/défaut de réparation des mésappariements (MSI/dMMR),
10. Espérance de vie d'au moins 3 mois,
11. Fonction hématologique adéquate : neutrophiles $> 1.5 \times 10^9/L$; plaquettes $> 100 \times 10^9/L$; hémoglobine ≥ 9 g/dL,
12. Fonction rénale adéquate : clairance de la créatinine (CrCl) ≥ 30 mL/min (quel que soit le mode de calcul) ; protéinurie $<2+$ (analyse d'urine par bandelettes) ou ≤ 1 g/24 h,
13. Fonction hépatique adéquate : aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT) ≤ 2.5 x la limite supérieure de la normale (LSN; ≤ 5 x LSN en cas de métastases hépatiques) ; bilirubine totale ≤ 1.5 x LSN (<2 x LSN si l'hyperbilirubinémie est due au syndrome de Gilbert) ; albumine ≥ 25 g/L,
14. Les patients présentant l'une des affections suivantes ont été considérés comme présentant un risque accru lors d'un traitement par le bevacizumab et nécessitent une évaluation minutieuse avant l'administration : présence de protéinurie, antécédents d'événements thromboemboliques artériels, y compris accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire ou infarctus du myocarde,
15. Évaluations cliniques et sanguines de base réalisées au plus tard 14 jours précédant l'inclusion,
16. Capacité à avaler des comprimés oraux,
17. Les femmes doivent être stériles chirurgicalement ou ménopausées, ou ne pas être enceintes, allaitantes ou prévoir de concevoir pendant l'étude. Les femmes en âge de procréer (WOCBP) doivent avoir un test de grossesse sérique négatif dans les 72 heures (3 jours) précédant le début du traitement par trifluridine/tipiracil. Les WOCBP doivent accepter d'utiliser une méthode contraceptive adéquate pendant toute la durée du traitement d'étude et au moins 6 mois (trifluridine/tipiracil, bevacizumab) après la dernière dose du traitement d'étude,
18. Les hommes fertiles et sexuellement actifs avec des WOCBP doivent accepter de suivre les instructions pour la méthode(s) de contraception pendant la durée du traitement d'étude et au moins 6 mois (trifluridine/tipiracil, bevacizumab) après la dernière dose du traitement d'étude,
19. Volonté et capacité de se conformer aux visites programmées, au calendrier de traitement, aux tests de laboratoire, aux biopsies tumorales et à d'autres exigences d'étude,
20. Inscription au Système National de Santé Français ou à la PUMA (Protection Universelle Maladie).

Critères d'exclusion

Le patient est inéligible pour l'étude si l'un des critères suivants s'applique :

1. État de performance ECOG 2,
2. Antécédents médicaux ou preuve de métastases cérébrales lors de l'examen physique, à moins qu'elles ne soient adéquatement traitées (par exemple, métastases cérébrales non irradiées, convulsions non contrôlées par un traitement médical standard, les patients doivent être stables sans preuve de progression depuis au moins 28 jours avant l'inclusion),
3. Maladie localisée ou localement avancée (stade I à III),
4. Thérapie antitumorale concomitante non planifiée (par exemple, chimiothérapie, thérapie ciblée moléculaire, immunothérapie),
5. Toxicité non hématologique non résolue de grade ≥ 3 liée à un traitement de chimiothérapie précédent (à l'exclusion de l'alopecie, de l'hyperpigmentation cutanée et de la neuropathie séquellaire de l'oxaliplatine),

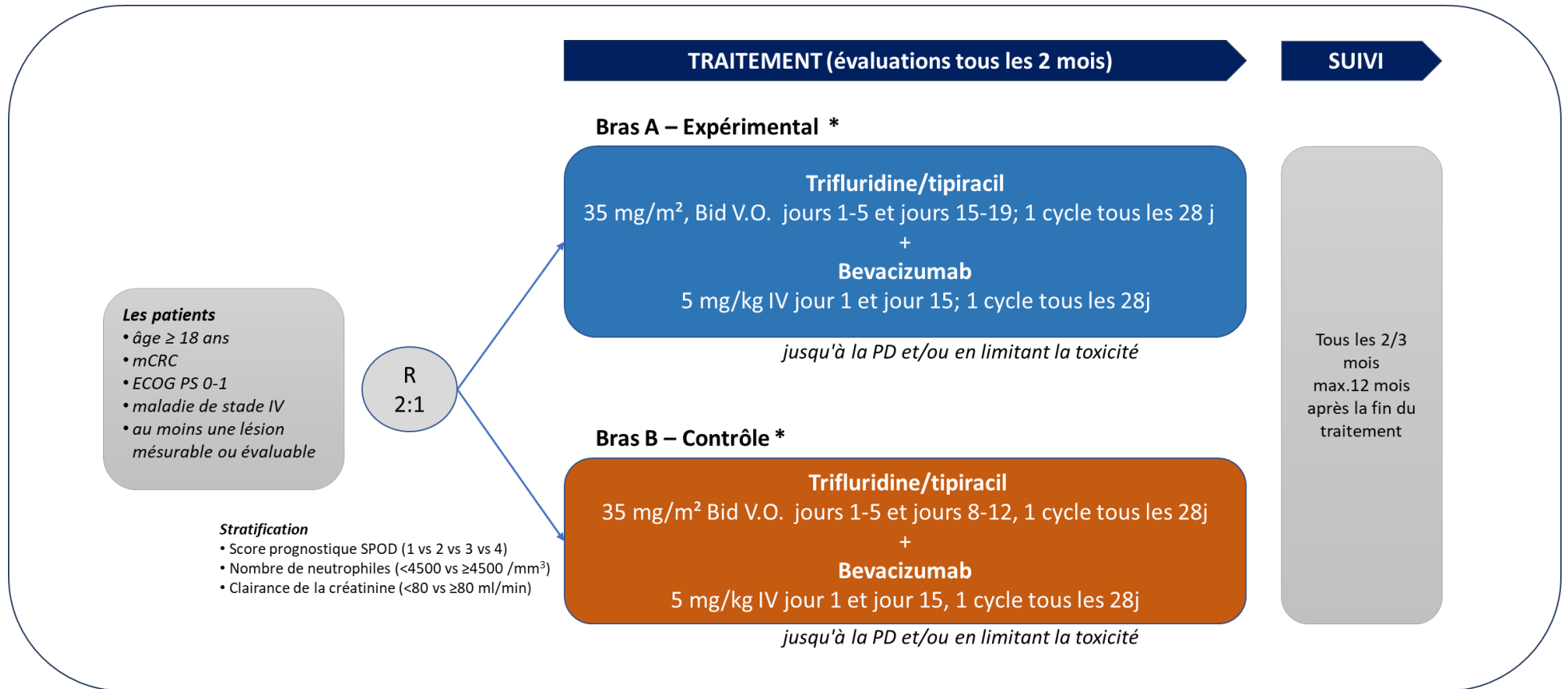
6. Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (dosage uracilémie >16 ng/ml) ; les résultats du dosage de l'uracilémie doivent être disponibles avant l'inclusion,
 7. Traitement par warfarine,
 8. Traitement par tout autre médicament expérimental dans les 28 jours précédant l'inclusion,
 9. Carcinose symptomatique avec symptômes obstructifs ou ascite nécessitant une ponction,
 10. Autre maladie non maligne grave et incontrôlée (par exemple, infection active nécessitant un traitement systémique, stent coronaire ou infarctus du myocarde, ou AVC dans les 6 mois précédents l'inclusion),
 11. Infection aiguë sévère ou incontrôlée, ou infection chronique,
 12. Chirurgie majeure dans les 28 jours (4 semaines) précédant l'inclusion,
 13. Maladie gastro-intestinale pouvant interférer avec l'absorption du médicament d'étude,
 14. Diabète sucré, hypertension ou arythmie cardiaque incontrôlés,
 15. Maladie pulmonaire interstitielle active (ou antérieure) ou hypertension pulmonaire,
 16. Événement cardiovasculaire majeur dans les 6 mois précédant l'inclusion,
 17. Angine sévère/instable ou insuffisance cardiaque NYHA classe III ou IV,
 18. Thérapie immunosuppressive systémique, sauf les stéroïdes administrés prophylactiquement ou à faible dose chronique (≤ 20 mg/jour équivalent prednisone),
 19. Radiothérapie dans les 28 jours (4 semaines) précédant l'inclusion, sauf pour la palliation,
 20. Plaie non cicatrisante grave, ulcère ou fracture osseuse,
 21. Événement thromboembolique veineux profond dans les 28 jours (4 semaines) précédant l'inclusion,
 22. Coagulopathie cliniquement pertinente connue, diathèse hémorragique ou événement hémorragique dans les 28 jours (4 semaines) précédant l'inclusion,
 23. Hypersensibilité connue aux produits à base de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés,
 24. Maladie maligne autre que le mCRC,
 25. Autre pathologie maligne concomitante ou antérieure, sauf i/ carcinome in situ du col de l'utérus correctement traité, ii/ carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau, iii/ ces cancers doivent être en rémission complète depuis >5 ans,
 26. Problèmes héréditaires rares tels que l'intolérance au galactose, la déficience totale en lactase ou l'absorption du glucose-galactose.
- Remarque : Chez les patients ayant précédemment reçu ou recevant des bisphosphonates intraveineux, les procédures dentaires invasives doivent être évitées si possible.
- Remarque : Une prudence est requise lors de l'utilisation de produits médicaux qui sont des substrats de la thymidine kinase humaine, tels que la zidovudine. Ces produits médicaux, s'ils sont utilisés concomitamment avec la trifluridine/tipiracil, peuvent entrer en compétition avec l'effecteur, la trifluridine, pour l'activation via les kinases de la thymidine. Par conséquent, lors de l'utilisation de produits médicaux antiviraux qui sont des substrats de la thymidine kinase humaine, il convient de surveiller la possible diminution de l'efficacité du produit antiviral et de considérer le passage à un produit antiviral alternatif qui n'est pas un substrat de la thymidine kinase humaine, tel que la lamivudine, la didanosine ou l'abacavir.
- Remarque : Il est inconnu si la trifluridine/tipiracil peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent également utiliser une méthode barrière contraceptive.
27. Patients infectés par le VIH ou connus comme étant positifs au VIH,
 28. Hépatite B virale (HBV) ou hépatite C virale (HCV) non traitées,
 29. Administration concomitante de phénytoïne prophylactique et de vaccin viral vivant atténué tel que le vaccin contre la fièvre jaune dans les 28 jours (4 semaines) précédant le traitement,
 30. Impossibilité de se soumettre au suivi médical d'étude pour des raisons géographiques, sociales ou psychiatriques,
 31. Sous un régime de protection légale (tutelle, curatelle, sauvegarde judiciaire) ou décision administrative ou incapacité de donner son consentement.

**TRAITEMENTS
D'ÉTUDE**

Les patients, après randomisation selon un ratio 2:1, seront assignés au bras expérimental A ou au bras contrôle B :

	<p>BRAS A (EXPÉRIMENTAL) <i>Trifluridine/tipiracil</i> : 35 mg/m², deux fois par jour (BID) par voie orale, les jours 1 à 5 et les jours 15 à 19 ; 1 cycle tous les 28 jours. <i>Bevacizumab</i> : 5 mg/kg par voie intraveineuse (IV) le jour 1 et le jour 15 ; 1 cycle tous les 28 jours.</p> <p>BRAS B (CONTROLE) <i>Trifluridine/tipiracil</i> : 35 mg/m², BID par voie orale, les jours 1 à 5 et les jours 8 à 12 ; 1 cycle tous les 28 jours. <i>Bevacizumab</i> : 5 mg/kg IV le jour 1 et le jour 15 ; 1 cycle tous les 28 jours. Les patients randomisés dans les bras d'étude recevront le traitement jusqu'à la progression de la maladie (PD) ou une toxicité inacceptable.</p>
PARTICIPATION DES PATIENTS	Inclusions estimées : 7 patients par mois Durée estimée d'inclusion : 24 mois
PÉRIODES D'ÉTUDE	Durée totale estimée d'étude : 3 ans Date estimée de la première inclusion : Deuxième semestre de 2025 Date estimée de la dernière visite du dernier patient : Deuxième semestre de 2027 Date estimée de fin d'étude : Deuxième semestre de 2028
ANALYSES STATISTIQUES	<p>Hypothèses statistiques et taille de l'échantillon La randomisation (2 : 1) de 145 patients évaluable pour le critère principal (P : taux de patients avec neutropénie de grade 3-4 après randomisation) est requise (97 dans le Bras A et 48 dans le Bras B) pour tester les hypothèses suivantes à l'aide du test Z avec variance non groupée :</p> <p>H0 : PA - PB = 0 H1 : PA - PB = D1 ≠ 0</p> <p>L'administration bihebdomadaire pourrait réduire la neutropénie de grade 3-4 de 43 % à 20 % par rapport à la méthode conventionnelle. Avec 97 patients dans le Bras A et 48 dans le Bras B, une puissance de 80 % permet de détecter une différence de -0,23 (D1). La proportion attendue dans le Bras A est de 0,43 sous H0 et de 0,20 sous H1 ; dans le Bras B, elle est de 0,43. Le test Z bilatéral avec variance non groupée est utilisé, avec un seuil de signification de 0,05. En tenant compte d'un taux de perte de 10 %, 162 patients doivent être randomisés pour obtenir 145 patients évaluable.</p> <p>Un patient évaluable pour le critère principal est un patient qui a été randomisé dans l'étude et qui a reçu au moins une dose de traitement, indépendamment du respect des critères d'éligibilité. Populations d'étude : L'analyse d'objectif principal sera effectuée sur une population en intention de traiter modifiée (mITT). Les résultats seront rapportés selon le traitement randomisé. Les analyses de confirmation seront d'abord réalisées dans la population ITT, puis dans la population Per Protocol (PP). Les analyses de tolérance seront effectuées sur tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement attribué. Randomisation : La randomisation (2 : 1) sera réalisée à l'aide d'un Le Case Report Form électronique (eCRF ; Cleanweb) en utilisant la technique de minimisation avec les facteurs de stratification suivants : score pronostique SPOD (1 vs 2 vs 3 vs 4), nombre de neutrophiles (<4500 vs ≥4500 /mm³), clairance de la créatinine (<80 vs ≥80 ml/min).</p>
RAPPORT BÉNÉFICE /RISQUE	Il n'est pas attendu que la stratégie de traitement aux doses étudiées modifie le profil de risque ou de sécurité de la combinaison thérapeutique dans la population étudiée. L'étude vise à évaluer et comparer l'incidence de la neutropénie de grade 3-4 et à identifier les facteurs prédictifs de son apparition. Les recherches existantes montrent un profil risque/bénéfice positif. En tenant compte des données disponibles et des connaissances actuelles sur les toxicités, l'étude est justifiée par les bénéfices attendus pour les patients, avec un profil global de risque/bénéfice favorable.

Figure : Plan de l'étude



Abréviations : mCRC, cancer colorectal métastatique, ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ; V.O., voie orale ; Bid, deux fois par jour ; IV, intraveineuse

* Procédures en cas d'arrêt du traitement :

- Si le traitement par trifluridine/tipiracil est interrompu, le patient sera considéré comme sorti du traitement de l'étude et passera dans la phase de suivi.
- Si le bevacizumab est interrompu, le traitement par trifluridine/tipiracil sera poursuivi et le patient restera dans le traitement de l'étude.
- L'administration, le report et l'adaptation des traitements seront effectués conformément au résumé des caractéristiques du produit.



Tableau. Calendrier des évaluations et des procédures de l'étude.

	AVANT LA PÉRIODE DE TRT	PÉRIODE DE TRT À L'ÉTUDE (JUSQU'À LA PD OU LA TOXICITÉ)		PÉRIODE POST-TRT		
	Visite de screening	C1...Cn visites	Visites d'évaluation	Visite de fin de traitement	Visite de suivi	Visite de fin d'étude
	≤21 jours avant l'inclusion	+/-3 jours avant chaque TRT	q2 cycles = 2 mois	21 jours ± 7 jours après la dernière dose de TRT	q2-3 mo	Max 12 mois après la fin du TRT ou en cas de décès
TRAITEMENT						
Tipiracil/trifluridine		Bras A (expérimental) J1-J5	Bras B (contrôle) J1-J5 J8-J12			
Bevacizumab		Bras A (expérimental) et Bras B (contrôle) J1 and J15				
COLLECTE DES DONNÉES						
Consentement éclairé	X					
Critères d'éligibilité	X					
Données démographiques, antécédents médicaux et de traitement du cancer, données sur les thérapies antérieures	X					
Information sur le traitement ¹		X	X	X		
Examen physique et signes vitaux, symptômes	X ¹¹	X	X	X		
Poids	X					
ECG	X	X ²	X ²			
ECOG PS	X	X	X	X		
Biochimie et hématologie ¹⁰	X ¹¹	X: J1 ³ , J15 ⁴		X ³	X ³	
Tests HBV/VHC/HIV	X ¹¹					
CA 19-9, CEA	X ¹¹			X		
HRQoL (EORTC QLQ-C30 V3.0)	X			X	X	
Test sérique de grossesse pour les femmes en âge de procréer	X ⁸	X ⁹		X	X	X ¹²



	AVANT LA PÉRIODE DE TRT	PÉRIODE DE TRT À L'ÉTUDE (JUSQU'À LA PD OU LA TOXICITÉ)		PÉRIODE POST-TRT		
	Visite de screening	C1...Cn visites	Visites d'évaluation	Visite de fin de traitement	Visite de suivi	Visite de fin d'étude
	≤21 jours avant l'inclusion	+/-3 jours avant chaque TRT	q2 cycles = 2 mois	21 jours ± 7 jours après la dernière dose de TRT	q2-3 mo	Max 12 mois après la fin du TRT ou en cas de décès
Analyse d'urine : protéinurie	X ¹¹	X: J1, J15	X	X		
Évaluation de la tumeur (RECIST v1.1 ; CT scan ou IRM)	X ⁵		X ⁶			
Médicaments concomitants	X					
Événement indésirable (NCI-CTCAE v5.0)	X ⁷	X	X	X		
Survie et évaluation tumorale					X	X

Abréviations : AE : Événements Indésirables ; ECOG PS : Indice de Performance du Groupe Coopératif Européen en Oncologie ; ECG : Électrocardiogramme ; HBV : Virus de l'Hépatite B ; HCV : Virus de l'Hépatite C ; VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine ; CA 19-9 : Antigène Carbohydre 19-9 ; CEA : Antigène Carcinoembryonnaire ; RECIST : Critères d'Évaluation de la Réponse dans les Tumeurs Solides ; NCI-CTCAE : Critères de Terminologie Commune pour les Effets Indésirables du National Cancer Institute ; PBMCs : Cellules Mononucléaires du Sang Périphérique ; C1 : Cycle 1 ; C2 : Cycle 2 ; J : Jour ; Mois ; EOT : Fin du Traitement ; FU : Suivi ; EOS : Fin de l'Étude ; TRT : Traitement ; PD : Progression de la Maladie ; IRM : imagerie par résonance magnétique, EORTC QLQ-C30, questionnaire de base sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer..

¹ Retard/réduction de dose, informations sur les événements de neutropénie et l'utilisation de G-CSF.

² Si clinique Indiqué.

³ Dans les deux bras.

⁴ Uniquement dans le Bras A.

⁵ Au plus tard 21 jours avant l'inclusion.

⁶ Tous les 2 cycles ou en réponse aux symptômes.

⁷ À partir de la signature du consentement.

⁸ 3 jours (72 heures) avant le traitement à l'étude.

⁹ Disponible avant le J1 de chaque cycle.

¹⁰ L'analyse biochimique comprendra, mais variera selon la visite (voir section 12) : Tests de la fonction rénale : sodium, potassium, clairance de la créatinine (ClCr), calcium, tests de la fonction hépatique : albumine, bilirubine totale, aspartate aminotransférase (AST), alanine aminotransférase (ALT), phosphatase alcaline (ALP), déshydrogénase lactique (LDH), protéine C réactive (CRP), bilirubine totale, albumine, tests HBV/HCV, VIH, CA 19-9, CEA, dosage de l'uracilémie, protéinurie, L'analyse hématologique comprendra : Numération formule sanguine complète (hémoglobine, plaquettes, neutrophiles, lymphocytes et monocytes).

¹¹ Au plus tard 14 jours avant l'inclusion.

¹² Tous les mois jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.