

## PROCOLE SOREGATT

### SYNOPSIS FR

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
NUMERO DE PROTOCOLE PROMOTEUR: UC-GIG-1910	
VERSION (NUMERO & DATE): version 2.0 en date du 15 Avril 2021	
TITRE DE L'ETUDE: Essai de phase II randomisé comparant les séquences de regorafenib et trifluridine/tipiracil, après échec des thérapies standards chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique.	
PHASE (POUR LES ESSAIS THERAPEUTIQUES): II	
TITRE ABRÉGÉ: SOREGATT	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR INTERNATIONAL: Prof. Michel Ducreux	
NOMBRE DE CENTRES: 50 centres	NOMBRE DE PATIENTS: 340 patients randomisés

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
NOM:	<b>UNICANCER</b> 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE À CONTACTER:	<b>Florence GARIC</b> Project Manager R&D UNICANCER Tel: +33 (0) 1 71 93 67 07  Fax: + 33 (0)1 071 93 61 66 email: f-garic@unicancer.fr

C) INFORMATIONS GENERALES SUR L'ESSAI
<b>INDICATION:</b> La population de l'étude sera composée d'hommes et de femmes âgés de $\geq 18$ ans atteints de cancer colorectal métastatique après échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'irinotécan et d'oxaliplatine, ainsi que d'inhibiteurs anti-EGFR et VEGF pour les patients éligibles à ces thérapies.
<b>DESCRIPTION DE L'ESSAI / METHODOLOGIE:</b> Etude de phase II multicentrique, internationale, comparative, randomisée, en ouvert, comparant deux bras parallèles.
<b>OBJECTIF PRINCIPAL:</b> L'objectif principal sera de comparer la faisabilité des séquences de traitement, regorafenib puis trifluridine/tipiracil (Bras A) et trifluridine/tipiracil puis regorafenib (Bras B). La faisabilité sera évaluée en terme de pourcentage de patients capables de recevoir les deux lignes de traitement.

**OBJECTIFS SECONDAIRES:**

Les objectifs secondaires comprennent la comparaison entre les bras de:

- La survie globale (SG).
- La survie sans progression durant la première ligne de traitement (PFS1).
- La survie sans progression durant la seconde ligne de traitement (PFS2).
- Le taux de contrôle de la maladie (DCR).
- Le taux de réponse objective (ORR).
- Le temps jusqu'à l'échec du traitement de première ligne (TTF1).
- Le temps jusqu'à l'échec du traitement de seconde ligne (TTF2).
- La qualité de vie à l'aide des données rapportées par le patient : QLQ-C30 version 3.0.
- Le temps jusqu'à dégradation de l'ECOG PS  $\geq 2$
- La tolérance des séquences de traitement (en calculant l'incidence des événements indésirables en utilisant le CTCAE v5.0).

**DIAGNOSTIC ET CRITERES D'INCLUSION:**

Les patients doivent remplir les critères d'inclusions suivants pour être éligibles à l'étude.

1. Patients ayant signé un consentement éclairé avant toute procédure liée à l'étude
2. Diagnostic d'adénocarcinome du colon ou du rectum confirmé histologiquement ou cytologiquement.
3. Patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (stade IV).
4. Maladie mesurable, définie comme au moins une lésion unidimensionnelle mesurable sur une tomodensitométrie (TDM) selon RECIST v1.1
5. Le patient doit avoir progressé après avoir reçu les traitements suivants : une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (capécitabine ou fluorouracil (5-FU) associée à de l'oxaliplatine et/ou de l'irinotécan (y compris FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI) ainsi que des inhibiteurs d'EGFR et/ou VEGF chez les patients éligibles à ces traitements.
6. Patients considérés comme éligibles au traitement par regorafenib et trifluridine-tipiracil
7. Hommes ou femmes âgés de  $\geq 18$  ans.
8. ECOG  $\leq 1$ .
9. Fonction adéquate de la moelle osseuse, du foie et des reins, confirmée par les résultats de laboratoire ci-dessous :
  - Bilirubine totale  $\leq 1,5$  x limite supérieure normale (LSN)
  - Alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST)  $\leq 2,5$  x LSN ( $\leq 5$  x LSN pour les patients atteints de métastases hépatiques).
  - Phosphatases alcalines  $\leq 2,5$  x LSN ( $\leq 5$  x LSN pour les patients atteints de métastases hépatiques).
  - Créatininémie  $\leq 1,5$  x LSN.
  - Rapport international normalisé (INR) et temps de thromboplastine partiel (PTT)  $\leq 1,5$  x LSN. Les patients recevant des anticoagulants, tels que la warfarine ou l'héparine, sont éligibles s'il n'y a pas de preuve préalable d'une anomalie sous-jacente à la coagulation.
  - Numération plaquettaire  $\leq 75\ 000/\text{mm}^3$ , hémoglobine (Hb)  $\geq 9$  g/dL, numération absolue des neutrophiles (ANC)  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ . Les transfusions sanguines pour atteindre ce critère d'inclusion ne sont pas autorisées.
10. Les femmes en âge de procréer et les hommes doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace (taux d'échec  $< 1\%$ ) dès la signature du formulaire de consentement éclairé et jusqu'à au moins 6 mois après la dernière administration du médicament à l'étude. Les femmes utilisant un contraceptif hormonal doivent également utiliser une méthode barrière.
11. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif dans les 7 jours avant de commencer le traitement de l'étude.
12. Patients affiliés au système de sécurité sociale.
13. Patient désireux et capable de se conformer au protocole pendant la durée de l'étude, y compris le traitement, les visites et les examens programmés tout au long de l'étude, y compris le suivi.

**CRITERES DE NON-INCLUSION:**

Tout patient qui répondra à l'un des critères suivants au moment de l'inclusion ne sera pas éligible pour l'étude.

1. Patients présentant des métastases cérébrales ou méningées symptomatiques, sauf si un traitement définitif a été réalisé il y a plus de 6 mois avec une confirmation du contrôle tumoral dans les 4 semaines précédant le début du traitement de l'étude.
2. Antécédents de cancer ou cancer concomitant distinct du site primitif ou de l'histologie du cancer colorectal dans les 5 ans précédant l'inclusion dans l'étude, à l'exception du cancer du col utérin traité de manière curative, du cancer de la peau autre que le mélanome et des tumeurs superficielles de la vessie : stade Ta (tumeur non-invasive), Tis (carcinome in situ) et T1 (tumeur avec invasion de la lamina propria).
3. Traitement antérieur par regorafenib ou tout autre inhibiteur de la tyrosine kinase.
4. Traitement antérieur par trifluridine/tipiracil.
5. Hypersensibilité connue à l'un des médicaments à l'étude, à l'une des classes de médicaments à l'étude ou aux excipients des médicaments à l'étude.
6. Toxicité de grade >1 non résolue (selon le CTCAE v5.0) causé par une thérapie/procédure antérieure, à l'exclusion de l'alopecie, de l'hypothyroïdie et de la neurotoxicité induite par l'oxaliplatine d'un grade ≤ 2.
7. Patient souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh C).
8. Polymorphismes UGT1A1 connus. Antécédents de syndrome de Gilbert connus.
9. Intervention chirurgicale majeure, biopsie ouverte ou blessure traumatique importante dans les 28 jours avant le début du traitement de l'étude.
10. Chimiothérapie dans les 21 jours avant le début du traitement à l'étude.
11. Radiothérapie dans les 4 semaines avant le début du traitement de l'étude, à l'exception de la radiothérapie palliative dans les 2 semaines.
12. Maladie cardiaque active, comprenant l'un des éléments suivants:
  - Insuffisance cardiaque congestive : classe de la New York Heart Association (NYHA) ≥ 2.
  - Angor instable (symptômes d'angine de poitrine au repos), ou angine de poitrine nouvellement apparue (dans les 3 mois précédant l'inclusion).
  - Infarctus du myocarde survenu moins de 6 mois avant l'inclusion.
  - Arythmies cardiaques nécessitant un traitement anti-arythmique (le traitement avec des bêtabloquants ou de la digoxine est autorisé)
  - Hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique > 140 mmHg ou pression diastolique > 90 mmHg malgré le traitement).
13. Événements thrombotiques ou emboliques artériels ou veineux tels qu'un accident vasculaire cérébral (y compris des attaques ischémiques transitoires), une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire dans les 6 mois avant le début du traitement de l'étude.
14. Infection en cours d'un grade > 2 (CTCAE v5.0).
15. Antécédents connus d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
16. Hépatite B ou C active, ou hépatite B ou C chronique nécessitant un traitement par thérapie antivirale.
17. Patients souffrant de troubles convulsifs nécessitant un traitement.
18. Patients ayant des antécédents de diathèse hémorragique, quelle que soit la gravité.
19. Toute hémorragie ou saignement de grade ≥3 (CTCAE v5.0) dans les 4 semaines précédant le début du traitement de l'étude.
20. Présence d'une plaie, d'un ulcère ou d'une fracture osseuse non cicatrisé.
21. Patients incapables d'avaler des traitements oraux.

22. Malabsorption intestinale ou résection intestinale étendue pouvant affecter l'absorption du regorafenib, syndrome occlusif,
23. Présence d'une fistule ou perforation gastro-intestinale.
24. Toute maladie ou condition médicale non stabilisée ou susceptible de compromettre la sécurité du patient et sa compliance à l'étude.
25. Patients participant à un autre essai thérapeutique dans les 30 jours précédant l'inclusion.
26. Femmes enceintes ou allaitantes.
27. Personne privée de libertés ou placée sous tutelle ou curatelle.

**CRITERE PRINCIPAL:**

Le critère d'évaluation principal est la faisabilité de la séquence de traitement défini comme le pourcentage de patients qui reçoit au moins deux cycles à la fois de regorafenib et de trifluridine/tipiracil. Les patients seront considérés comme un succès s'ils ont reçu au moins deux cycles de chaque ligne de traitement, c'est-à-dire le pourcentage de patients traités jusqu'à la première évaluation tumorale.

**CRITÈRES SECONDAIRES:**

- La survie globale (SG) est définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et le décès qu'elle qu'en soit la cause.
- La survie sans progression 1 (PFS1) est définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et le décès ou la progression de la maladie observée pendant la première séquence de traitement de chaque bras, évaluée par RECIST v1.1.
- La survie sans progression 2 (PFS2) est définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et le décès ou la progression de la maladie observée pendant la dernière séquence de traitement de chaque bras, évaluée par RECIST v1.1.
- Le taux de contrôle de la maladie (DCR) est défini comme le pourcentage de patients ayant une meilleure réponse autre qu'une progression de la maladie (PD) pendant le traitement (soit une réponse complète [CR], une réponse partielle [PR] ou une maladie stable [SD]). Le DCR sera évalué dans chaque bras de l'étude
- Le taux de réponse objective (ORR) est défini comme le pourcentage de patients dont la meilleure réponse est soit une réponse complète [CR] soit une réponse partielle [PR] pendant le traitement. L'ORR sera évalué dans chaque bras de traitement.
- Le temps jusqu'à l'échec du traitement 1 (TTF1) est défini comme la durée entre la randomisation et l'arrêt du traitement pour quelque raison que ce soit (y compris la progression de la maladie, la toxicité au traitement, le choix du patient ou le décès) pendant la première séquence de traitement dans chaque bras.
- Le temps jusqu'à l'échec du traitement 2 (TTF2) est défini comme la durée entre la randomisation et l'arrêt du traitement pour quelque raison que ce soit (y compris la progression de la maladie, la toxicité du traitement, le choix du patient ou le décès) pendant la deuxième séquence de traitement dans chaque bras.
- Des données sur la qualité de vie seront collectées au cours de l'étude en utilisant les questionnaires complétés par le patient QLQ-C30 version 3.0.

- Le temps jusqu'à détérioration de l'ECOG PS  $\geq 2$  est défini comme l'intervalle de temps entre la randomisation et le premier ECOG PS  $\geq 2$  documenté au cours de l'étude.
- Des données sur les événements indésirables gradés à l'aide du CTCAE v5.0 seront collectées au cours de l'étude

Les critères seront comparés entre les bras de traitement.

## D) MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

### NOMS ET ADMINISTRATION DES PRODUITS:

Nom du médicament (DCI)	Nom commercial	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Regorafenib		Comprimés pelliculés de 40 mg	Per os	160 mg par jour pendant 3 semaines suivi d'une semaine de pause toutes les 4 semaines à l'exception du cycle 1.  Pendant le premier cycle: la dose sera débutée à 80 mg par jour la semaine 1, 120 mg par jour la semaine 2, 160 mg par jour la semaine 3, suivi d'une semaine de pause.

Nom du médicament (DCI)	Nom commercial	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Trifluridine/tipiracil		- comprimé pelliculé de 15 mg/6.14 mg - comprimé pelliculé de 20 mg/8.19 mg	Per os	35 mg/m <sup>2</sup>  Dose administrée par voie orale deux fois par jour aux jours 1 à 5 puis aux jours 8 à 12 de chaque cycle de 4 semaines.

### SCHEMAS THERAPEUTIQUES:

Les patients seront randomisés selon un ratio 1:1 entre les bras de traitements A et B:

- Bras A: regorafenib jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, suivi de trifluridine/tipiracil jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.
- Bras B: trifluridine/tipiracil jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, suivi de regorafenib jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Avant la randomisation, ils seront stratifiés selon les critères suivants:

- Pays
- ECOG (0 ou 1)
- Âge (<65 ans ou ≥65 ans)

Le délai entre la fin de la première phase de traitement et le début de la seconde phase de traitement ne doit pas dépasser 4 semaines.

La posologie du regorafenib sera telle que suit: 80 mg par jour au C1S1, 120 mg par jour au C1S2, 160 mg par jour au C1S3, 1 semaine de pause (cette période de 4 semaines est considérée comme un cycle de traitement), suivi par regorafenib 160 mg à partir du cycle 2.

Si une dose est oubliée, alors elle devra être prise le jour même dès que le patient s'en rend compte. Le patient ne devra pas prendre deux doses le même jour afin de rattraper une dose oubliée. En cas de vomissement après l'administration de regorafenib, le patient ne devra pas prendre de comprimé additionnel.

Le traitement par trifluridine/tipiracil sera initié à la dose de 35 mg/m<sup>2</sup> /prise et administré par voie orale deux fois par jour aux jours 1 à 5 puis aux jours 8 à 12 d'un cycle de 28 jours. La dose est calculée par rapport à la surface corporelle. La dose ne doit pas excéder 80mg/prise.

Si des doses ont été oubliées ou non prises, le patient ne devra pas compenser les doses oubliées.

#### Ajustement posologique

##### **Regorafenib**

La prise de regorafenib peut être retardée ou réduite en cas de toxicités hématologiques ou autres cliniquement significative et considérées comme possiblement lié au regorafenib. Les toxicités seront gradées en utilisant le NCI-CTCAE v5.0. La dose de regorafenib sera modifiée par palier de 40 mg. La plus petite dose de regorafenib recommandée par jour est de 80 mg et la dose maximale est de 160 mg. Par conséquent, si plus de deux réductions de dose sont nécessaires pour un patient, le regorafenib devra être définitivement arrêté.

Si un patient présente plusieurs toxicités avec des recommandations divergentes, la recommandation de dose la plus basse de regorafenib devra être utilisée. Les recommandations sont décrites dans le protocole ainsi que dans le RCP. Vous devez toujours vous référer à la version la plus récente du RCP du regorafenib (Stivarga®).

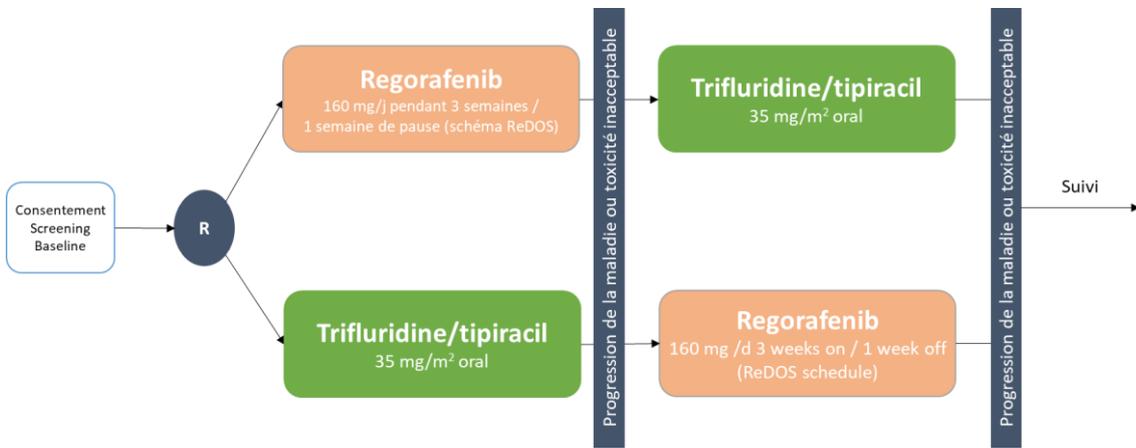
##### **Trifluridine/tipiracil**

Un maximum de 3 réductions de dose sont permises pour une dose minimale de 20 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour. Une ré-escalade de la dose n'est pas possible une fois que la dose a été réduite.

En cas de toxicités hématologiques et/ou non hématologiques, le patient devra suivre les interruptions, reprise et réductions de doses selon les critères décrits dans le RCP. Vous devez toujours vous référer à la version la plus récente du RCP du trifluridine/tipiracil (Lonsurf®).

Le traitement sera interrompu en cas de délai du plus de 4 semaines dans l'administration du traitement.

**SCHÉMA DE L'ÉTUDE**



**DUREE DU TRAITEMENT:**

Le traitement à l'étude sera poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. La période de "wash-out" entre les deux traitements à l'étude de devra pas excéder 4 semaines.

**ESCALADE DE DOSE (SI APPLICABLE) :**

Aucune escalade de dose n'est possible.

**E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE****NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES:**

Le critère d'évaluation principal est la faisabilité de la séquence de traitement. L'hypothèse pour le calcul de la taille de l'échantillon est basée sur les données publiées par Moriwaki et al montrant que 50% des patients recevant la trifluridine/tipiracil ont pu recevoir un traitement ultérieur contre 65% avec le regorafenib (Moriwaki, Fukuoka et al. 2018). En utilisant un test du chi<sup>2</sup> entre les deux bras, un risque d'erreur bilatéral de type I de 5% et une puissance de 80%, 170 patients sont requis dans chaque bras soit 340 patients au total.

**ANALYSE STATISTIQUE:****Population d'analyse**

Les populations suivantes seront considérées:

- La population en Intention de Traiter (ITT) comprendra tous les patients randomisés selon le bras alloué. Cette population sera utilisée pour l'analyse de tous les critères d'efficacité.
- La population de sécurité comprendra tous les patients ayant reçu au moins une dose de l'un des traitements quelque soit le moment. Cette population sera utilisée pour l'analyse de sécurité.

**Plan d'analyse statistique**

Les données statistiques seront présentées sous forme de :

- Pourcentage pour les variables qualitatives,
- Moyenne et écart-type pour les variables quantitatives.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion seront décrites par bras, y compris les données démographiques et les résultats de laboratoire, en utilisant des statistiques descriptives.

Tous les tests seront des tests bilatéraux avec un seuil de 5%.

Toutes les analyses seront réalisées à l'aide du logiciel SAS® version 9.4 ou plus récent si applicable.

**Analyse du critère principal :**

La faisabilité de la séquence de traitement est définie comme le pourcentage de patients qui reçoivent au moins deux cycles des deux traitements dans chaque bras, c'est-à-dire le pourcentage de patients traités jusqu'à la première évaluation tumorale.

Les patients du bras A auxquels a été alloué la séquence regorafenib suivi de trifluridine / tipiracil seront considérés en succès s'ils ont reçu au moins deux cycles de regorafenib et deux cycles de trifluridine / tipiracil. De même, les patients du bras B auxquels a été alloué la séquence trifluridine / tipiracil puis regorafenib seront considérés comme un succès s'ils reçoivent au moins deux cycles de trifluridine / tipiracil et deux cycles de regorafenib.

Chaque fois que le patient n'aura pas reçu le deuxième traitement (c.-à-d. toxicité, décès, perdu de vue...), il sera considéré comme un échec.

La comparaison entre les deux bras d'essai sera ajustée selon les facteurs de stratification avec un modèle de régression logistique selon le principe de l'intention de traiter.

**F) ECHANTILLONS COLLECTES POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE****TYPES D'ÉCHANTILLONS:**

- Récupération d'un échantillon tumoral inclus en paraffine archivé précédemment collecté chez les patients des deux bras au moment de l'inclusion, dans le but d'identifier des facteurs prédictifs de la réponse en utilisant l'immunohistochimie.
- Pour tous les patients des 2 bras, collecte d'un échantillon de sang **total** (ADN constitutionnel) à la visite d'inclusion seulement et collecte d'échantillons de plasma sanguin à chaque visite de l'étude durant la phase de traitement et à la visite de fin de traitement, dans le but de mesurer les concentrations d'ADN libre circulant afin de prédire la réponse tumorale.

**G) DUREE DE L'ETUDE****PERIODE D'INCLUSION:** 2 ans**PERIODE DU TRAITEMENT A L'ETUDE:** jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (environ 6 mois pour les deux lignes de traitement)**SUIVI:** 5 ans après la dernière prise de traitement**DUREE JUSQU'A L'EVALUATION DU CRITERE PRINCIPAL:** 3 ans**DUREE TOTALE DE L'ETUDE (COMPRENANT LE SUIVI):** 7,5 ans

## CALENDRIER DES VISITES ET DES ACTIVITES

Visites	Visite de baseline	Visites pendant la 1 <sup>ère</sup> phase de traitement	Visite de changement de traitement à l'étude	Visites pendant la 2 <sup>nd</sup> e phase de traitement	Visite de fin de traitement	Visites de suivi long- terme
<b>Planning des visites</b>	<i>≤28 jours avant le début du traitement</i>	<i>Au J1 de chaque cycle de 28 jours</i>	<i>≤4 semaines entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>nd</sup>e phase de traitement</i>	<i>Au J1 de chaque cycle de 28 jours</i>	<i>30±7 jours après l'arrêt du 2nd traitement</i>	<i>Tous les 3±1 mois pendant 3 ans puis tous les 6±1 mois pendant 2 ans</i>
<b>DISPENSATION DU TRAITEMENT ET COMPTABILITE</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		
Critères d'éligibilité	<b>X</b>					
Formulaire de consentement signé	<b>X</b>					
Randomisation	<b>X</b>					
<b>EXAMENS PHYSIQUES</b>						
Evaluation de tous les systems, signes vitaux (pouls et pression artériel), poids et taille <sup>a</sup> .	<b>X<sup>1</sup></b>	<b>X<sup>b</sup></b>	<b>X</b>	<b>X<sup>b</sup></b>	<b>X</b>	<b>X<sup>c</sup></b>
ECOG PS	<b>X<sup>1</sup></b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X<sup>c</sup></b>
Antécédents médicaux	<b>X</b>					
Tolérance/toxicité (grade par CTCAE v5.0)	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Traitements concomitants	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X<sup>c</sup></b>
<b>EXAMENS PARACLIQUES</b>						
Evaluation tumorale (CT-scan, RECIST v1.1) <sup>d</sup>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Electrocardiogramme (12 dérivations))	<b>X</b>					
<b>TESTS BIOLOGIQUES</b>						
Numération de la formule sanguine	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Electrolytes sanguins: sodium, potassium, chloride, calcium, et phosphate	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Fonction hépatique: ASAT, ALAT, bilirubine (totale et libre), phosphatase alcaline, et GGT	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X<sup>e</sup></b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X<sup>e</sup></b>	<b>X</b>	

Visites	Visite de baseline	Visites pendant la 1 <sup>ère</sup> phase de traitement	Visite de changement de traitement à l'étude	Visites pendant la 2 <sup>nd</sup> e phase de traitement	Visite de fin de traitement	Visites de suivi long- terme
<b>Planning des visites</b>	<i>≤28 jours avant le début du traitement</i>	<i>Au J1 de chaque cycle de 28 jours</i>	<i>≤4 semaines entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>nd</sup>e phase de traitement</i>	<i>Au J1 de chaque cycle de 28 jours</i>	<i>30±7 jours après l'arrêt du 2<sup>nd</sup> traitement</i>	<i>Tous les 3±1 mois pendant 3 ans puis tous les 6±1 mois pendant 2 ans</i>
Fonction rénale: créatinine (sérum), acide urique. clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault.	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Protéinurie	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X</b>		
Fonction pancréatique: lipase, amylase	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Fonction thyroïdienne: TSH, T3, et T4	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Coagulation: TP, INR, et TCA	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Test de grossesse (urinaire ou sérique)	<b>X<sup>2</sup></b>					
<b>QUALITE DE VIE</b>						
QLQ-C30 <sup>f</sup>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
<b>ECHANTILLONS BIOLOGIQUES POUR LES ETUDES ANCILLAIRES (optionnels)</b>						
Récupération d'échantillon tumoral précédemment collecté	<b>X</b>					
Echantillons de plasma	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Echantillon de sang total	<b>X</b>					
<sup>a</sup> La taille ne sera collectée qu'à la baseline; <sup>b</sup> Pendant le traitement par regorafenib, la pression artérielle doit être vérifiée une fois par semaine pendant les 6 premières semaines de traitement; <sup>c</sup> Seules les données de survie, l'ECOG et les données sur les traitements ultérieurs si applicable seront collectées pendant la phase de suivi à long terme; <sup>d</sup> Les évaluations tumorales seront réalisées à baseline puis toutes les 8 semaines (±7 jours) jusqu'à progression de la maladie; <sup>e</sup> Pendant le traitement par regorafenib, la fonction hépatique (ASAT, ALAT, et bilirubine [totale et libre]) devra être surveillée toutes les deux semaines pendant le premier et le second cycle; <sup>f</sup> Complété à baseline puis toutes les 8 semaines pendant le traitement, à la visite de changement de traitement et à la visite de fin de traitement. <sup>1</sup> A réaliser dans les 14 jours avant le début du traitement à l'étude. <sup>2</sup> A réaliser dans les 7 jours avant le début du traitement à l'étude. J: jour; ECOG PS: statut de performance Eastern Cooperative Oncology Group; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; CT: computed tomography; RECIST: response evaluation criteria in solid tumours; ASAT: aspartate aminotransferase; ALAT: alanine aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; TSH: thyroid-stimulating hormone; T3: triiodothyronine libre; T4: thyroxine libre; TP: Temps de prothrombine; INR: international normalized ratio ; TCA: temps de céphaline activé, QLQ-C30: questionnaire de qualité de vie C30.						