

SYNOPSIS – PROTOCOLE N°UC-GTG-2001

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
NUMERO DE CODE PROMOTEUR : RE06	
NUMERO DE CODE UNICANCER : UC-GTG-2001 / GETUG-AFU 39	
VERSION (N° ET DATE) : 1.0 du 19 novembre 2020	
TITRE DE L'ESSAI : Recherche plateforme de phase III, internationale randomisée, contrôlée, multicentrique, multi-bras et multi-étapes (MAMS) évaluant des traitements adjuvants chez des patients atteints d'un carcinome rénal (CCR) localisé réséqué ayant un risque élevé ou intermédiaire de rechute.	
TITRE ABREGÉ : RAMPART Recherche randomisée multi-bras évaluant l'intérêt de l'immunothérapie en adjuvant dans les cancers du rein à risque élevé ou intermédiaire de récurrence.	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR EN FRANCE: Dr Laurence ALBIGES	
NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : 26 en France	NOMBRE DE PATIENTS : 200 pour la France (1750 au total : 750 bras A, 500 bras B et 500 bras C)

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR
PROMOTEUR : <input type="checkbox"/> UNICANCER <input checked="" type="checkbox"/> AUTRE, PRECISEZ : UCL
NOM DE L'ORGANISME REPRESENTANT EN FRANCE : UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE A CONTACTER : Mallik ZIBOUCHE Chef de Projets 01 44 23 55 68 m-zibouche@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI
Cet essai a été validé par le(s) groupe(s) tumeurs : GETUG
INDICATION : Carcinome rénal réséqué à risque intermédiaire ou élevé de rechute (score de Leibovich de 3 à 11).
METHODOLOGIE : Recherche plateforme de phase III, internationale randomisée, contrôlée, multicentrique, multi-bras et multi-étapes (MAMS).
Objectif principal : Les objectifs de RAMPART sont de répondre à 2 questions : <ul style="list-style-type: none"> Le traitement par durvalumab seul ou en association avec le tremelimumab augmente-t-il la Survie Sans Maladie (SSM) par rapport à une surveillance active ? Le traitement par durvalumab seul ou en association avec le tremelimumab augmente-t-il la Survie Globale (SG) par rapport à une surveillance active chez les patients considérés comme des patients à haut risque selon le score de Leibovich ?

OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :

- Evaluer la survie sans métastase
 - Evaluer la survie spécifique
 - Evaluer la tolérance des traitements
 - Qualité de vie *
 - Préférences des patients pour l'immunothérapie adjuvante*
- * objectif non réalisé en France

OBJECTIF(S) EXPLORATOIRE (S) :

- Définir les réponses biologiques au durvalumab et identifier les marqueurs candidats (p. ex. expression de PD-L1) qui peuvent être corrélés avec la probabilité d'un bénéfice clinique.

CRITERES D'INCLUSION :

1. Carcinome à cellules rénales (CCR) prouvé histologiquement (tous les types CCR sont éligibles, à l'exception des oncocytomes rénaux purs, des cancers des canaux collecteurs, du cancer médullaire et du cancer à cellules transitionnelles [TCC]) ; Pas de résidu tumoral macroscopique au scanner postopératoire après la résection du CCR. Les patients présentant des CCR synchrones bilatéraux traités sont éligibles.
2. Au début du recrutement, les patients à risque élevé ou intermédiaire de récurrence selon le score de Leibovitch (score de 3 à 11) seront éligibles à la randomisation.
Les patients à risque intermédiaire (score de Leibovitch de 3 à 5) ne seront plus recrutés après trois ans ou lorsque ces patients à risque intermédiaire représenteront 25 % de l'objectif final de recrutement, selon la première de ces éventualités à survenir. Le recrutement de patients ayant un score de Leibovitch de 6 à 11 se poursuivra jusqu'à ce que l'objectif final de recrutement soit atteint.
3. Les patients doivent avoir subi l'intervention chirurgicale en vue de la résection tumorale au moins 28 jours, mais pas plus de 91 jours avant la date de leur randomisation.
4. Le scanner postopératoire doit être effectué dans les 28 jours précédant la randomisation.
5. Les patients présentant des marges de résection microscopiquement positives après une néphrectomie radicale au niveau du lit de néphrectomie, de la veine rénale ou de la veine cave inférieure sont éligibles, à condition que le scanner ne montre aucun signe de maladie macroscopique résiduelle.
6. OMS 0 ou 1.
7. Patient disposant de tissu tumoral FFPE archivé, et acceptant de fournir au moins un échantillon (bloc tumoral FFPE provenant de la néphrectomie ou au moins 10 lames non colorées), ainsi qu'un échantillon de sang total EDTA en baseline pour la recherche translationnelle.
8. Paramètres hématologiques et biologiques :
 - Hémoglobine $\geq 9.0\text{g/dL}$ (les transfusions seront autorisées dans les deux semaines précédant la randomisation afin de satisfaire aux critères d'inclusion)
 - Polynucléaires neutrophiles (PNN) $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ (≥ 1500 par mm^3)
 - Plaquettes $\geq 100 \times 10^9$ ($\geq 100\,000/\text{mm}^3$)
 - Bilirubine totale $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN) (Cela ne s'appliquera pas aux sujets atteints du syndrome de Gilbert confirmé c.-à-d. hyperbilirubinémie persistante ou récurrente qui n'est principalement pas conjuguée en l'absence d'hémolyse ou de pathologie hépatique) qui ne seront autorisés à prendre part à la recherche qu'après consultation avec leur médecin)
 - ALAT et ASAT $\leq 2.5 \times \text{LSN}$
 - Clairance de la créatinine calculée $> 40 \text{ mL/min}$ selon la formule de Cockcroft Gault (en utilisant le poids corporel réel) :

Mâles :

$$\text{Créatinine Cl (mL/min)} = \frac{1,23 \times \text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})}$$

Femmes :

$$\text{Créatinine Cl (mL/min)} = \frac{1,04 \times \text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})}$$
9. ECG à 12 dérivations sur lequel le QTcF doit être $< 450 \text{ ms}$. En cas d'anomalies de l'ECG cliniquement significatives, y compris une valeur du QTcF $\geq 450 \text{ ms}$, deux ECG à 12 dérivations supplémentaires doivent être réalisés sur une courte période (p. ex., 30 minutes) pour confirmer le résultat. Les patients ne sont éligibles que si l'intervalle QTcF $< 450 \text{ ms}$ est confirmé.
10. Homme ou femme ≥ 18 ans.
11. Consentement éclairé de participation daté et signé.
12. Les hommes et les femmes participant à cet essai doivent être d'accord avec la politique de l'essai sur la contraception pendant la phase de traitement de l'étude et 6 mois après la

fin du traitement (section 5.8.4 du protocole). Le don d'ovules, le don de sperme et l'allaitement doivent être évités.

13. Preuve du statut post-ménopausique ou test de grossesse HCG sérique négatif pour les femmes pré-ménopausées. Les femmes ménopausées sont considérées comme telles si elles ont été aménorrhéiques pendant les 12 mois précédents sans autre cause médicale. Les exigences suivantes s'appliquent alors en fonction de l'âge :
 - a. Les femmes de moins de 50 ans seront considérées comme ménopausées si elles ont été aménorrhéiques pendant les 12 mois ou plus après l'arrêt des traitements hormonaux exogènes et si elles présentent des taux d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH) situés dans l'intervalle post-ménopausique défini par l'établissement, ou si elles ont été opérées (ovariectomie bilatérale ou hystérectomie).
 - b. Les femmes ≥ 50 ans seront considérées comme ménopausées si elles ont été aménorrhéiques pendant les 12 mois précédents ou plus après l'arrêt de tous les traitements hormonaux exogènes, si elles ont eu une ménopause radio-induite avec un arrêt des menstruations > 1 an, si elles ont eu une ménopause chimio-induite avec un arrêt des menstruations > 1 an, ou si elles ont subi une stérilisation chirurgicale (ovariectomie bilatérale, salpingectomie bilatérale ou hystérectomie).

Critères d'inclusion spécifiques pour la France

14. Affiliation à un régime de sécurité sociale.
15. Patient disposé et capable de se conformer au protocole pendant toute la durée de la recherche, y compris les visites prévues, le plan de traitement, les tests de laboratoire et les autres procédures de la recherche.
16. Le patient doit avoir signé un formulaire de consentement éclairé avant toute procédure spécifique à l'essai. Lorsque le patient est physiquement incapable de donner son consentement écrit, une personne de confiance de son choix, indépendante de l'investigateur ou du promoteur, peut confirmer par écrit le consentement du patient.

CRITERES DE NON INCLUSION :

1. Diagnostic antérieur de CCR.
2. Maladie résiduelle métastatique ou macroscopique.
3. Les patients dont les marges de résection sont positives après une néphrectomie partielle.
4. Les patients présentant un seul nodule pulmonaire de diamètre ≥ 5 mm ne sont pas éligibles à moins que le nodule n'ait fait l'objet d'un diagnostic bénin définitif. Les patients présentant de multiples petits nodules < 5 mm peuvent être éligibles s'il a été démontré que les nodules sont radiologiquement stables depuis au moins 8 semaines.
5. Traitement antérieur contre le cancer (autre que la néphrectomie) pour le CCR.
6. Toute toxicité non résolue selon la version 4.03 du NCI CTCAE Grade ≥ 2 en lien avec un traitement contre un cancer antérieur, à l'exception de l'alopécie, du vitiligo et des valeurs de laboratoire définies dans les critères d'inclusion.
 - a) Les patients atteints de neuropathie de grade ≥ 2 seront évalués au cas par cas lors d'une consultation avec le médecin investigateur.
 - b) Les patients présentant une toxicité irréversible dont on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elle ne soit pas exacerbée par le durvalumab ou le tremelimumab peuvent être inclus uniquement après évaluation du médecin investigateur.
7. Antécédents d'une autre tumeur maligne primaire à l'exception de :
 - a) Malignité traitée avec une intention curative et sans maladie active connue ≥ 5 ans avant la première dose du traitement (durvalumab et/ou tremelimumab) et avec un faible risque potentiel de récurrence.
 - b) Carcinome cutané ou lentigo maligna adéquatement traité sans signe de maladie.
 - c) Carcinome in situ adéquatement traité sans signe de maladie.
8. Antécédents de carcinomatose leptoméningée.
9. Recrutement concomitant dans une autre étude clinique, à moins qu'il ne s'agisse d'une étude clinique non interventionnelle ou pendant la période de suivi d'une étude interventionnelle.
10. Intervention chirurgicale majeure (telle que définie par l'investigateur) dans les 28 jours précédant le début du traitement. La chirurgie locale de lésions isolées à des fins palliatives est acceptable.
11. Utilisation actuelle ou antérieure de médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant la première dose de durvalumab ou de tremelimumab, à l'exception des corticostéroïdes intranasaux et inhalés ou des corticostéroïdes systémiques aux doses physiologiques, qui ne doivent pas dépasser 10 mg/jour de prednisone (ou corticostéroïde équivalent).
12. Troubles auto-immuns ou inflammatoires actifs ou déjà documentés (y compris les maladies inflammatoires de l'intestin [p. ex. colite ou maladie de Crohn], diverticulite [à l'exception de la diverticulose], lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sarcoidose ou syndrome de Wegener [granulomatose avec polyangiite, maladie de Graves, arthrite rhumatoïdale, hypophysite, uvéite, etc]). Les exceptions à ce critère sont les suivantes :
 - a) Patients atteints de vitiligo ou d'alopécie.
 - b) Patients présentant une hypothyroïdie (p. ex. syndrome de Hashimoto) stable sous hormonothérapie substitutive.
 - c) Toute affection cutanée chronique qui ne nécessite pas de traitement systémique.
 - d) Les patients qui n'ont pas eu de maladie active au cours des cinq dernières années peuvent être inclus, mais seulement après concertation avec le sponsor de la recherche RAMPART.
 - e) Patients atteints de la maladie coeliaque contrôlée par l'alimentation seule.
13. Des antécédents de syndrome d'immunodéficience. En cas d'incertitude, veuillez consulter MRC CTU de l'UCL sur une base individuelle.
14. Antécédents de transplantation d'organes allogéniques.
15. Maladie intercurrente non contrôlée, y compris, mais sans s'y limiter :
 - a) Infection continue ou active. (Les patients qui présentent des symptômes de la COVID-19, ou qui ont été testés positifs, ne doivent pas être randomisés dans

l'étude jusqu'à ce qu'ils soient asymptomatiques et au moins 14 jours après un test positif)

- b) Insuffisance cardiaque congestive symptomatique.
 - c) Hypertension non maîtrisée.
 - d) Angine de poitrine instable.
 - e) Arythmie cardiaque non contrôlée.
 - f) Ulcère gastroduodénal actif ou gastrite.
 - g) Diathèses hémorragiques actives.
 - h) Maladie psychiatrique ou situations sociales qui limiteraient la conformité aux exigences de l'étude ou compromettraient la capacité du sujet à donner son consentement éclairé par écrit.
16. Infection active, y compris
- a) Tuberculose (évaluation clinique qui comprend les antécédents cliniques, l'examen physique et les résultats radiographiques, et les tests de dépistage de la tuberculose conformément à la pratique locale).
 - b) Hépatite B (résultat positif connu pour l'antigène de surface du VHB (Ag HBsAg)) : les patients atteints d'une infection à VHB antérieure ou résolue (définie comme la présence d'anticorps anti-hépatite B [anti-HBc] et l'absence d'Ag HBs) sont éligibles.
 - c) Hépatite C : les patients porteurs d'anticorps anti-hépatite C (VHC) ne sont éligibles que si l'amplification en chaîne par polymérase est négative pour l'ARN du VHC.
 - d) Virus de l'immunodéficience humaine (anticorps VIH 1/2 positifs).
 - e) Pneumopathie ou fibrose cliniquement significative.
17. Administration d'un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant le début du traitement. Note : les patients, une fois inclus, ne doivent pas recevoir de vaccin vivant pendant qu'ils reçoivent le médicament expérimental et jusqu'à 30 jours après la dernière dose du médicament expérimental.
18. Patientes enceintes ou allaitantes.
19. Toute affection qui, selon le médecin investigateur, pourrait nuire à l'évaluation du traitement à l'étude ou à l'interprétation de la sécurité des patients ou des résultats de l'étude.
20. Allergie ou hypersensibilité connue au durvalumab ou au tremelimumab, ou à l'un de leurs excipients.
21. Traitement antérieur par l'un des médicaments expérimentaux dans le cadre de la présente recherche.

Critère de non inclusion spécifique pour la France

- 22. Personnes privées de liberté ou placées sous protection ou tutelle.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

- Les critères de jugements principaux sont la Survie Sans Maladie (SSM) et la Survie Globale (SG).
 - La SSM est définie comme délai entre la randomisation et le premier signe de récurrence locale, l'apparition d'un nouveau CCR primaire, l'apparition de métastases à distance ou le décès du patient quelle qu'en soit la cause, selon l'événement qui survient en premier.
 - La SG est définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause (y compris le CCR).

CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES :

- Survie Sans Métastases (MFS) : la MFS est définie comme le délai entre la randomisation et la première apparition des métastases ou le décès dû au CCR.
- Survie spécifique au CCR : défini comme le délai entre la randomisation et le décès dû au CCR.
- Toxicités définies selon le CTCAE V4.03.
- Qualité de vie des patients *
- Préférences des patients pour l'immunothérapie adjuvante *

* objectif non réalisé en France

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

MEDICAMENTS :

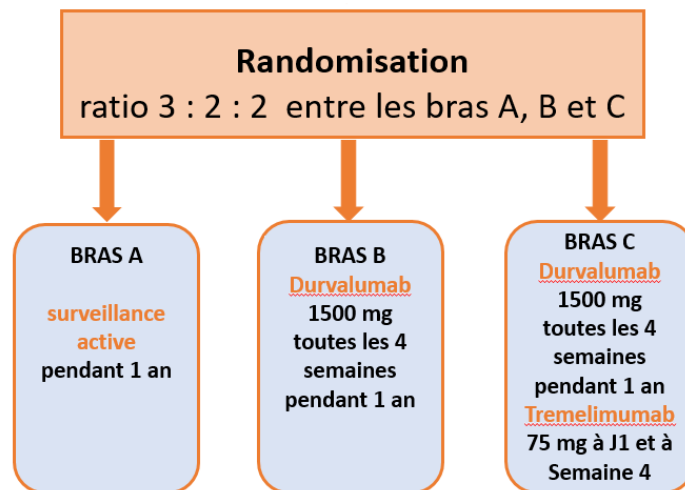
Nom du médicament (DCI)	Nom de la spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Durvalumab		Solution à diluer pour perfusion	Intraveineuse	(1500 mg) toutes les 4 semaines pendant 1 an (maximum 13 cycles).

Nom du médicament (DCI)	Nom de la spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Tremelimumab		Solution à diluer pour perfusion	Intraveineuse	75 mg à J1 et à semaine 4 (maximum 13 cycles).

(1) Dans le cas de possibilité d'utilisation de médicament générique, indiquer uniquement la DCI, la spécialité est laissée au choix du centre investigateur.

FOURNITURE DU (DES) MEDICAMENTS PAR LE(S) INDUSTRIEL(S) OUI par Astra-Zeneca NON

SCHEMA THERAPEUTIQUE :



DUREE DE TRAITEMENT :

Les patients sont randomisés selon un ratio 3 : 2 : 2 entre les 3 bras suivants :

- Bras A : surveillance active pendant 1 an.
- Bras B : durvalumab (1500 mg) toutes les 4 semaines pendant 1 an (maximum 13 cycles).
- Bras C : durvalumab (administré comme pour le bras B, c.-à-d. maximum 13 cycles) et tremelimumab (75 mg) aux visites au Jour 1 et à la Semaine 4 (c.-à-d au 2^{ème} cycle).

RYTHME D'ESCALADE DES DOSES SI APPLICABLE : NA

E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

RAMPART est un essai plateforme adaptatif qui permettra de comparer plusieurs groupes à la même référence (ici le bras A, surveillance active). Le calcul de l'effectif à inclure est basé sur l'ajout d'un bras supplémentaire en cours d'étude. L'objectif principal est double en cherchant à démontrer un impact positif sur la SSM et la SG. Dans un premier temps, les SSM des bras expérimentaux sont comparés à celle du bras de référence (bras A) avec un risque alpha unilatéral corrigé tenant compte des comparaisons multiples ($\alpha = 0,0097$ selon la méthode de Dunnett) pour une puissance fixée à 83%. Seuls le ou les bras positifs sur la SSM sont comparés dans un deuxième temps au bras référence sur le critère de SG avec un risque alpha unilatéral de 2,5%, le risque alpha étant contrôlé ici par la procédure de tests séquentiels hiérarchisés. Si aucun bras supplémentaire n'est ajouté en cours d'essai le risque alpha pour la comparaison des SSM sera porté à 0,014.

Au maximum, 1 750 patients seront recrutés en 5 ans et demi dans les 3 premiers bras de l'essai. Tous les patients avec un score de Leibovich compris entre 3 et 11 sont éligibles à l'inclusion. L'inclusion des patients avec un risque intermédiaire (score de Leibovich compris entre 3 et 5) sera stoppée dès lors qu'ils représenteront $\frac{1}{4}$ de l'effectif total (environ 3 ans après le début des inclusions).

A l'initiation de l'étude, les patients sont randomisés (randomisation stratifiée par blocs) selon un ratio 3 : 2 : 2 entre les 3 bras suivants :

- Bras A (bras de référence) : surveillance active, 750 patients (soit 86 en France) ;
- Bras B (Durvalumab) : 500 patients (soit 57 en France)
- Bras C (Durvalumab + Trémélimumab) : 500 patients (soit 57 en France)

METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE :

Les analyses seront effectuées en intention de traiter (ITT).

Le processus d'évaluation et d'analyse des résultats coprimaires de la SSM et de la SG suivra une version légèrement modifiée de celle proposée par Royston et Parmar (Stat. in Med. 2011), selon les étapes suivantes :

1. L'effet de chaque traitement expérimental pour chacun des deux résultats (SSM et SG) sera évalué à l'aide d'un modèle de Cox stratifié sur les critères de randomisation. Les données seront présentées graphiquement à l'aide de courbes de survie estimées par la méthode de Kaplan-Meier.
2. L'hypothèse des risques proportionnels sera vérifiée au moyen du test de Grambsch-Therneau. De plus, le HR dans le temps sera modélisé, et estimé à partir d'un modèle paramétrique flexible avec un effet traitement dépendant du temps. Le modèle utilisera 5 degrés de liberté pour la distribution de base et 5 degrés de liberté pour l'effet du traitement en fonction du temps.
3. S'il n'y a pas d'éléments invalidant l'hypothèse de non proportionnalité des risques, un HR et des IC à 95 % seront présentés.
4. Si l'hypothèse de proportionnalité des risques est invalidée, le temps de survie moyen restreint (TMSR) sera alors calculé à l'aide du même modèle paramétrique flexible que celui décrit à l'étape 2. L'analyse du TMSR pour la DFS utilisera un t^* de 6 ans pour la comparaison du groupe C versus le groupe A et un t^* de 10 ans pour la comparaison du groupe B versus le groupe A.

Si l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas rejetée, on procédera à une analyse de régression de Cox en ajustant sur d'autres covariables présentes en Baseline pour évaluer la robustesse des résultats. Les interactions entre les covariables présentes en Baseline et le bras de traitements seront testées. Si l'hypothèse de risque proportionnel est rejetée, nous utiliserons un modèle paramétrique flexible pour effectuer ces analyses.

Les variables (notamment celles liées à la toxicité) seront comparées par des tests du χ^2 ou de Mann-Whitney en fonction de leur nature.

Des analyses de sensibilité, dites en sous-groupes selon les facteurs pronostiques habituels seront effectuées afin d'évaluer la robustesse des effets du traitement. Une analyse en fonction notamment de l'expression de PD L1 en Baseline sera effectuée.

NOM DU BIOSTATISTICIEN

Pr Max Parmar et Mme Elena Frangou

F) MATERIELS BIOLOGIQUES COLLECTES POUR LA RIPH

TYPES D'ECHANTILLON(S) :

Obligatoires :

- Echantillons de tissu tumoral FFPE prélevé lors de la néphrectomie et de tissu normal FFPE
- Échantillon de sang total prélevé avant la première perfusion

Optionnels : Etude TransRAMPART*

- Echantillons de tissu tumoral
- Échantillon de sang

* objectif non réalisé en France

QUANTITE COLLECTEE :

Obligatoire :

- 1 bloc ou 10 à 15 lames blanches
- 1 tube EDTA de 10 ml

Optionnelle : Etude TransRAMPART*

* Non réalisé en France

G) DUREE PREVUE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : ENVIRON 5.5 ANS

PERIODE DE TRAITEMENT : 1 AN

- Bras A : surveillance active pendant 1 an avec des consultations tous les 4 mois (3 visites d'étude au total).
- Bras B : durvalumab (1500 mg) toutes les 4 semaines pendant 1 an (maximum 13 cycles).
- Bras C : durvalumab (administré comme pour le bras B, c.-à-d. maximum 13 cycles) et tremelimumab (75 mg) lors des deux premières visites (Jour 1 et Semaine 4).

PERIODE DE SUIVI : tous les 3 mois pendant les 2 premières années, puis tous les 6 mois lors de la 3eme, la 4eme et la 5eme année puis tous les ans pendant les 4 années suivantes.

DUREE ENVISAGEE JUSQU'A L'ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL : 4.75 ANS

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : ENVIRON 15.5 ANS

H) CALENDRIER DE L'ESSAI

			Période de traitement																Suivi																			
	Pré-chirurgie	Chirurgie	inclusion	Jour 1	Semaine 2	Semaine 4	Semaine 6	Semaine 8	Semaine 12	Semaine 16	Semaine 20	Semaine 24	Semaine 28	Semaine 32	Semaine 36	Semaine 40	Semaine 44	Semaine 48	Semaine 52	Mois 15	Mois 18	Mois 21	Mois 24	Mois 27	Mois 30	Mois 33	Mois 36	Mois 42	Mois 48	Mois 54	Mois 60	Mois 72	Mois 84	Mois 96	Mois 108	Mois 120		
Consentement																																						
Signature consentement éclairé			X																																			
Examens cliniques																																						
Antécédents cliniques	X	X																																				
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Signes vitaux		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																				
Poids		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																				
Taille		X																																				
ECG		X	X																																			
Traitements concomittants		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																	
Toxicités		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																	
ECOG		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Radiologie																																						
Scanner	X	X							X					X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Biologie																																						
Hématologie			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																	
Biochimie			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																	
Sérologies hépatiques (B et C)			X																																			
Test HIV			X																																			
Test de grossesse*			X	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																				
Etude ancillaire																																						
Prélèvement sanguin			X																																			
Tissu tumoral**		X																																				

*Un test de grossesse sera réalisé sur toutes les femmes en âge de procréer au début de l'étude et avant chaque perfusion.

**Échantillon prélevé au moment de l'opération et nécessaire pour évaluer l'éligibilité