

SYNOPSIS-PROTOCOLE N°UC-0103/1802

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI	
NUMERO DE CODE PROMOTEUR : UC-0103/1802	
VERSION : Version 3.0 13/01/2022	
TITRE DE L'ESSAI : Étude randomisée de phase III comparant le cyclophosphamide par voie orale et la doxorubicine chez les patients âgés d'au moins 65 ans et présentant un sarcome des tissus mous avancé ou métastatique : étude multicentrique UNICANCER/GERICO	
PHASE : Phase III	
TITRE ABREGÉ : GERICO 14	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : Dr Thibaud VALENTIN Oncologue médical Institut Claudius Regaud Institut Universitaire du Cancer Toulouse-Oncopôle (IUCT-O) 31059 Toulouse Cedex 9	
NOMBRE DE CENTRES ESTIMÉS : 21	NOMBRE DE PATIENTS : 214

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
NOM :	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE À CONTACTER :	MERYEM BRIHOUM Chef de projet R&D UNICANCER Téléphone : + 33 (0)1 80 50 12 95 Fax : + 33 (0)1 85 34 33 79 Email : m-brihoum@unicancer.fr

C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ESSAI
INDICATION : Sarcome des tissus mous avancé ou métastatique chez des patients âgés d'au moins 65 ans
METHODOLOGIE : Essai de phase III, ouvert, randomisé 1:1, multicentrique, comparant le cyclophosphamide par voie orale et la doxorubicine chez des patients âgés d'au moins 65 ans et présentant un sarcome des tissus mous à un stade avancé ou métastatique.

OBJECTIF PRINCIPAL : L'objectif principal de l'essai est d'évaluer si le traitement par cyclophosphamide par voie orale permet d'améliorer la survie sans progression (SSP) des patients âgés d'au moins 65 ans présentant un sarcome des tissus mous à un stade avancé ou métastatique en comparaison avec un traitement par doxorubicine.

OBJECTIFS SECONDAIRES :

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Comparer le cyclophosphamide par voie orale et la doxorubicine en termes de critères d'efficacité supplémentaires :
 - Survie globale (SG);
 - Meilleure réponse sous traitement selon RECIST 1.1 ;
 - Temps jusqu'à détérioration définitive (TUDD) de la qualité de vie reliée à la santé (HRQoI);
- Évaluer le profil de toxicité du cyclophosphamide par voie orale et de la doxorubicine, conformément aux critères CTCAE v5.0,
- Identifier les facteurs pronostic de la survie de la SSP et de la survie globale (SG),
- Évaluer les caractéristiques gériatriques de la population randomisée,
- Évaluer l'observance du cyclophosphamide oral (bras B uniquement).

DIAGNOSTIC ET CRITERES D'INCLUSION :

Afin de participer à l'essai, les critères suivants doivent être vérifiés au cours de la phase d'inclusion et avant la randomisation. Tous les critères suivants doivent être remplis au moment de la sélection :

1. Les patients doivent avoir reçu la fiche d'information et avoir signé le formulaire de consentement éclairé avant la réalisation de toute procédure spécifique à l'essai. Lorsque la condition physique du patient ne lui permet pas de signer lui-même le consentement éclairé, une personne de confiance de son choix, indépendante de l'investigateur ou du promoteur, peut confirmer par écrit le consentement du patient.
2. Patients âgés de ≥ 65 ans (les inclusions seront gérées de façon à ce qu'au moins 50 % des patients randomisés aient un âge ≥ 75 ans).
3. Diagnostic de sarcome des tissus mous confirmé histologiquement par le RRePS (Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes et des Viscères).
4. Maladie métastatique ou localement avancée ne permettant pas une chirurgie, une radiothérapie ou un traitement combiné à visée curative. Une radiothérapie palliative est autorisée à condition qu'elle ne vise pas une lésion cible.
5. Documentation d'une progression au cours des 6 derniers mois avant la randomisation
6. Maladie mesurable, définie avec au moins une (1) lésion mesurable de façon unidimensionnelle par CT-scan d'après les critères RECIST v1.1.
7. Espérance de vie d'au moins 6 mois

8. Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2
9. Patient apte à recevoir de la doxorubicine selon l'évaluation de l'investigateur
10. Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) $\geq 55\%$ observée par échographie cardiaque ou par ventriculographie isotopique (MUGA)
11. Fonctions médullaire, rénale et hépatique normale, telles que définies selon les critères suivants et évaluées dans les 7 jours précédant l'administration de la première dose de traitement :
 - a. Neutrophiles $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
 - b. Plaquettes $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
 - c. Hémoglobine $\geq 9,0\text{ g/dl}$
 - d. Créatinine sérique $\leq 2,0$ x limite normale supérieure (LNS)
 - e. Clairance de la créatinine $\geq 50\text{ ml/min/1,73m}^2$ (MDRD)
 - f. ASAT et ALAT $\leq 2,5$ x LNS ($\leq 5,0$ x LNS pour les patients présentant une lésion hépatique cancéreuse)
 - g. Bilirubine totale $\leq 1,5$ x LNS
 - h. Phosphatase alcaline $\leq 2,5$ x LNS (≤ 5 x LNS pour les patients présentant une lésion hépatique cancéreuse)
 - i. Albumine sérique $> 25\text{ g/l}$
 - j. Temps de prothrombine (PT)/International normalized ratio (INR) $\leq 1,5$ x LNS

Les patients qui reçoivent un traitement par warfarine ou héparine pourront participer à condition qu'il n'existe aucune preuve d'anomalie sous-jacente dans les paramètres de coagulation. Une surveillance étroite sera réalisée au moins chaque semaine jusqu'à ce que le rapport PT/INR soit stable en « pré-dose », tel que défini en soins courants.

12. Les patients de sexe masculin doivent accepter d'utiliser une contraception adéquate pendant leur participation à l'essai et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. Une contraception adéquate est définie comme une méthode (ou une association de méthodes) médicalement recommandée conformément à la pratique courante.

13. Les patients doivent être affiliés à un régime de sécurité sociale

14. Les patients doivent être disposés et capables de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude, y compris les visites prévues, le plan de traitement, les tests de laboratoire et les autres procédures de l'étude y compris pendant la phase de suivi.

CRITERES DE NON-INCLUSION :

1. Traitement systémique antérieur pour ce sarcome des tissus mous avancé ou métastatique
2. Traitement néoadjuvant ou adjuvant par anthracycline pour le sarcome localisé
3. Sarcome des tissus mous avec les sous-types histologiques suivants : dermatofibrosarcome protubérant, tumeur desmoïde, rhabdomyosarcome alvéolaire ou embryonnaire, tumeur desmoplastique à petites cellules rondes, sarcome de Kaposi, tumeur stromale gastro-intestinale, tumeurs neuroectodermiques périphériques

4. Sarcome osseux primitif (y compris les ostéosarcomes, les tumeurs d'Ewing, les chondrosarcomes et les chordomes)
5. Métastases du système nerveux central (SNC) symptomatiques ou connues
6. Antécédent ou présence concomitante d'une tumeur maligne susceptible d'affecter l'espérance de vie d'après le jugement de l'investigateur et antécédent d'une radiothérapie médiastinale dans les 5 ans précédant la randomisation.
7. Intervention chirurgicale majeure, biopsie ouverte ou lésion traumatique importante dans les 28 jours précédant le 1^{er} jour de traitement
8. Maladie cardiovasculaire active, incluant : Insuffisance cardiaque congestive (New York Heart Association [NYHA] \geq classe 2), angine de poitrine instable (symptômes d'angine de poitrine au repos), angine de poitrine d'apparition récente (survenue au cours des 3 derniers mois), cardiopathie inflammatoire aiguë, arythmie sévère, risque élevé d'hémorragie, accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois
9. Hypertension non contrôlée de grade >2 . (Pression artérielle systolique \geq 160 mmHg ou pression diastolique \geq 100 mmHg malgré une prise en charge médicale optimale)
10. Infection en cours \geq grade 2 selon CTCAE v.5.0
11. Antécédent connu d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
12. Antécédent connu d'hépatite B ou C chronique
13. Antécédents d'allogreffe d'organe
14. Cystite hémorragique aiguë préexistante, infection aiguë/obstruction des voies urinaires
15. Maladie concomitante qui pourrait interférer avec la bonne conduite de l'étude ou, selon l'investigateur, pourrait entraîner un risque inacceptable pour le patient
16. Toxicomanie, problèmes d'ordre médical, susceptibles d'interférer avec la participation du patient à l'étude ou avec l'évaluation des résultats de l'étude
17. Hypersensibilité connue à l'un des médicaments de l'étude, à l'une des classes de médicament de l'étude ou aux excipients entrant dans la formulation
18. Incapacité à avaler des médicaments oraux, syndrome de malabsorption
19. Patients privés de liberté, en détention préventive ou sous tutelle / curatelle
20. Participation à un autre essai thérapeutique dans les 30 jours précédant la randomisation et tout au long de l'étude
21. Patients ayant reçus un vaccin vivant atténué utilisé dans la prévention de maladies comme la grippe, la varicelle, le zona, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la tuberculose, le rotavirus ou la fièvre jaune dans les 4 semaines précédant la première dose du médicament à l'étude. Ces vaccinations ne sont pas autorisées pendant l'étude et jusqu'à 6 mois après la dernière prise de traitement.
22. Patients qui ne veulent ou ne peuvent pas se conformer au suivi médical requis pour des raisons géographiques, familiales, sociales ou psychologiques.

CRITERE D'ÉVALUATION PRINCIPAL : Le critère d'évaluation principal est la survie sans progression (SSP).

La SSP est définie comme l'intervalle entre la date de la randomisation et la date de progression (selon les critères RECIST v1.1) ou le décès, selon ce qui survient en premier.

CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES :

- Efficacité :

- La survie globale (SG) est définie comme l'intervalle de temps entre la date de la randomisation et la date du décès quelle que soit la cause.
- La meilleure réponse sous traitement est définie comme la meilleure réponse (selon les critères RECIST v1.1) enregistrée entre la date de la randomisation et la fin du traitement. Chaque patient se verra attribuer l'une des catégories suivantes : réponse complète, réponse partielle, maladie stable, progression de la maladie, ou réponse non évaluable (raisons spécifiques, par exemple décès précoce, affection maligne ; toxicité ; évaluation tumorale non répétée / incomplète ; autre). Les réponses devront être confirmées au moins 4 semaines après l'évaluation afin d'exclure les erreurs de mesure.
- Le temps jusqu'à détérioration définitive (TUDD) de la qualité de vie liée à la santé (HRQol) est définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de la première observation de la détérioration d'au moins 10 points du score HRQol en comparaison avec le score mesuré en baseline, sans aucune amélioration ultérieure, comme détaillé par Bonnetain et al (2010).

- La HRQol sera évaluée selon les questionnaires qualité de vie de l'EORTC : QLQ-C30 et QLQ-ELD14.
 - Le QLQ-C30 comprend une échelle internationale sur l'état de santé / la qualité de vie, cinq échelles fonctionnelles et trois échelles d'évaluation des symptômes. Chaque échelle est notée de 0 à 100. Une différence de 10 points ou plus sur une échelle indique la variation minimale cliniquement significative.
 - Le QLQ-ELD14 comprend 5 sous-échelles et 2 items isolés. Une différence de 10 points ou plus sur une échelle indique la variation minimale cliniquement significative.
 - La HRQol sera décrite à différents moments et une analyse longitudinale sera réalisée.

- Toxicité : Les événements indésirables seront évalués selon le CTCAE v5.0
- Identification des facteurs pronostiques de SSP et SG
- Condition gériatrique : Sur la base des travaux récents du groupe de travail DIALOG pour la définition d'un G-CODE (Paillaud et al., 2018), dans le cadre de la recherche en oncologie clinique, les données gériatriques seront recueillies comme suit :

- ◆ 1. Statut social : 2 questions

- « Vivez-vous seul(e) ? » O/N

- « Avez-vous une personne ou un soignant capable de vous aider ? » O/N
 - ◆ 2. Autonomie : ADL et 4-IADL
 - ◆ 3. Mobilité : Test du lever de chaise (TUG)
 - ◆ 4. Nutrition : Perte de poids au cours des 6 derniers mois et IMC. Si l'un des tests présente des résultats anormaux, l'état nutritionnel est considéré comme atteint.
 - Perte de poids au cours des 6 derniers mois.
 - $IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m)}$.
 - ◆ 5. État cognitif : Mini-Cog
 - ◆ 6. Etat thymique : Mini-GDS
 - ◆ 7. Comorbidités : Index de comorbidité de Charlson (CCI) mis à jour (maximum = 24).

- La compliance au traitement cyclophosphamide (bras B) sera évaluée selon les données recueillies par le patient dans le carnet patient

D) MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

NOMS ET ADMINISTRATION DES PRODUITS :

MÉDICAMENTS EXPERIMENTAUX :

Nom du médicament (DCI)	Nom de la spécialité	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Cyclophosphamide	Endoxan®	Comprimés	Voie orale	100 mg deux fois par jour 1 semaine de traitement, 1 semaine sans traitement jusqu'à progression de la maladie
Doxorubicine	NA	Solution pour perfusion	Intraveineuse	60 mg/m ² pour le cycle 1 puis 75 mg/m ²

MÉDICAMENTS AUXILIAIRES :

G-CSF	NA	Solution pour perfusion	Intraveineuse	Obligatoire après chaque cycle de doxorubicine. Dosage selon les standards de soin
Dexrazoxane	NA	Poudre pour perfusion	Intraveineuse	Non obligatoire. A la discrétion de chaque investigateur à chaque cycle de doxorubicine. Dosage selon les standards de soin

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

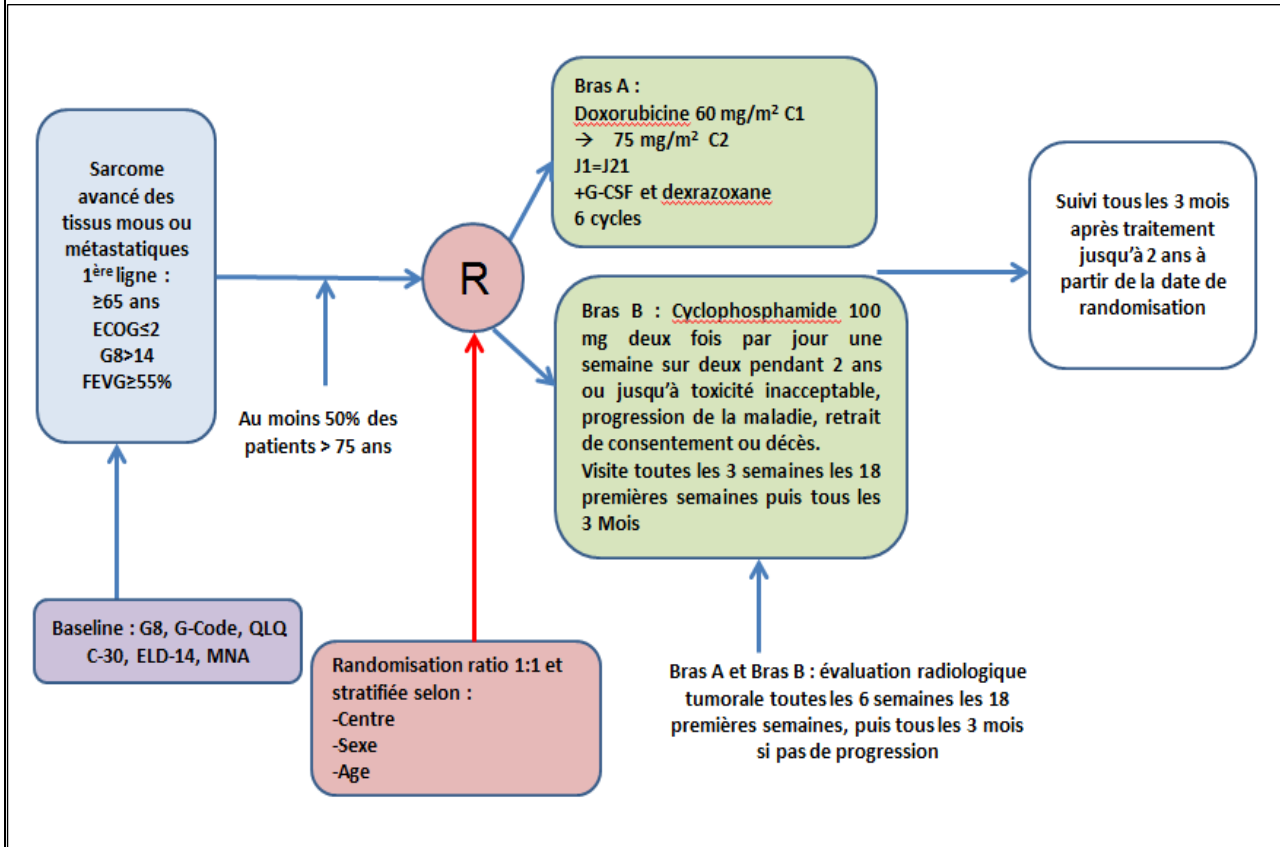
SCHEMA THERAPEUTIQUE :

- BRAS A (doxorubicine 60-75 mg/m² + soins de support les plus adaptés)

Ou

- BRAS B (cyclophosphamide 50 mg : 2 comprimés, deux fois par jour, 1 semaine de traitement / 1 semaine sans traitement)

Ratio de randomisation : 1:1



DUREE DE TRAITEMENT :

Doxorubicine : 6 cycles de 3 semaines correspondant à une durée maximale de 18 semaines
Cyclophosphamide : jusqu'à progression de la maladie ou 24 mois de traitement au maximum

ESCALADE DE DOSE : Pour les patients randomisés dans le bras A, la doxorubicine sera administrée à une dose de 60 mg/m² au cycle 1, puis à une dose de 75 mg/m² au cycle 2 et au-delà si aucune toxicité de grade 3-4 n'est observée au cours du cycle 1.

En cas de toxicité de grade 3-4 au cours du cycle 1, celle-ci doit revenir à un grade ≤ 1 s'il s'agit d'une toxicité hématologique ou à un grade ≤ 2 s'il s'agit d'une toxicité non-hématologique en fonction de l'appréciation de l'investigateur, avant l'administration du cycle 2 à une dose réduite de 50mg/m².

E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

NOMBRE DE PATIENTS REQUIS POUR LA SELECTION / L'INCLUSION :

- Les hypothèses pour une estimation de la taille de l'échantillon sont les suivantes :
 - Essai de supériorité
 - Bras A (doxorubicine) : la médiane de la SSP est de 4 mois
 - Bras B (cyclophosphamide) : la médiane de la SSP est de 6 mois
 - Randomisation selon un ratio 1:1
 - Taux d'erreur de type 1 bilatéral de 5 %
 - Puissance de 80 %
 - Durée de recrutement : 3 ans
 - Durée du suivi : jusqu'à sortie d'essai ou progression de la maladie/décès, pendant deux ans maximum.
 - Analyse intermédiaire prévue (efficacité et futilité)

Avec 107 patients par groupe et en supposant un taux de 5% de perdus de vue, 214 patients au total seront randomisés, pour ≥ 195 événements requis (test log-rank). L'analyse principale sera réalisée une fois que les 195 événements auront été observés ou dès que l'ensemble des patients auront réalisés leur suivi pendant deux ans. L'estimation de la taille de l'échantillon tient compte de l'analyse intermédiaire de l'efficacité et de la futilité. En partant du principe que 70 % des patients sont 'fit', 345 patients devront être sélectionnés.

Une analyse intermédiaire est prévue pour statuer sur un éventuel arrêt précoce pour cause d'efficacité ou de futilité. Cette analyse aura lieu **une fois que 98 évènements auront été observés** (la moitié des informations aura été collectée), ce qui devrait se produire environ 24 mois après la randomisation du premier patient.

ANALYSE STATISTIQUE :

Population en 'intention de traiter' (ITT) : tous les patients randomisés seront analysés dans le bras qui leur a été alloué lors de la randomisation.

Population 'per protocol' (PP) : tous les patients éligibles et ayant débutés le traitement alloué (au moins une dose du traitement à l'étude)

Analyse principale :

L'analyse principale est la comparaison de la SSP entre les 2 stratégies de traitement, dans la population ITT.

Les patients seront analysés en fonction de du bras de traitement qui leur a été attribué, quel que soit le traitement reçu.

Les patients vivants lors de la dernière visite documentée seront censurés.

La méthode de Kaplan-Meier sera utilisée pour estimer la SSP en fonction du temps.

Pour l'analyse principale, un test log-rank bilatéral sera réalisé, stratifié pour les facteurs utilisés pour la randomisation. Le seuil de signification sera fixé à 5%. L'ampleur de l'effet du traitement sera mesuré avec le rapport de risque (HR - hazard ratio) et son intervalle de confiance (IC) à 95%.

Analyses secondaires :

Comparaison des 2 stratégies de traitement basée sur la SG :

La SG sera analysée dans la population ITT. Les patients seront analysés en fonction du bras de traitement qui leur a été attribué, quel que soit le traitement reçu. L'analyse de la SG sera basée sur le processus de censure selon les directives de la FDA. La méthode de Kaplan-Meier sera utilisée pour estimer la SG en fonction du temps. Un test de 'log-rank' bilatéral sera réalisé, stratifié pour les facteurs utilisés pour la randomisation. Le seuil de signification sera fixé à 5%. L'ampleur de l'effet du traitement sera mesurée avec le HR et son IC 95%.

Comparaison des 2 stratégies de traitement basée sur le temps jusqu'à détérioration définitive (TUDD) de la HRQoL. Les mêmes méthodes statistiques que l'analyse de la SG seront employées.

Comparaison des 2 stratégies de traitement basée sur la meilleure réponse sous traitement. La meilleure réponse sera analysée dans la population ITT. Les patients seront analysés en fonction du bras de traitement qui leur a été attribué, quel que soit le traitement reçu. Chaque patient se verra attribuer l'une des catégories suivantes : réponse complète, réponse partielle, maladie stable, progression de la maladie ou non évaluable (préciser les raisons ex : décès précoce, maladie maligne, toxicité, évaluation de la tumeur non répétée/incomplète, autre). Les nombres et les proportions seront déclarés pour chaque modalité de la variable. Les limites de l'Intervalle de confiance bilatérales à 95% seront fournies pour les seuils calculés (loi binomiale).

Les caractéristiques gériatriques seront décrites de manière globale et indépendante pour chaque bras de traitement, à la baseline et à des temps ultérieurs. Les scores des différents questionnaires seront présentés en utilisant la médiane et l'intervalle (minimum, maximum). Lorsque des valeurs seuils validées seront disponibles, les scores seront présentés sous forme de catégories (scores normaux versus scores anormaux).

La sécurité sera évaluée dans la population évaluable pour la sécurité. Le nombre et la proportion d'évènements indésirables seront communiqués. La fréquence, le pourcentage avec un IC 95% seront calculés pour chaque patient :

- Evènement indésirable(EI) par grade de toxicité
- Evènement indésirable grave (EIG)
- Survenue d'un EI avec un grade > 2

G) DURÉE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 36 mois

PERIODE DE TRAITEMENT :

Pour la doxorubicine : 6 cycles de 3 semaines correspondent à une durée maximale de 18 semaines

Pour le cyclophosphamide : jusqu'à progression de la maladie sur une période maximale de 24 mois

SUIVI : Tous les 3 mois jusqu'à 24 mois à partir de la date de randomisation

DUREE JUSQU'A L'EVALUATION DU CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL : Une fois que les 195 événements de SSP auront eu lieu ou que tous les patients auront fait l'objet d'un suivi de deux ans

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (INCLUANT LE SUIVI) : 60 mois



Tumeur d'UNICANCER : GERICO

N° de Protocole : UC-0103/1802

N° EudraCT : 2018-000542-20



H) TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS

VISITES	Baseline		Visites et évaluations durant la période de traitement pour Bras A et Bras B ¹	Visite de fin de traitement	Visite de suivi avant progression et avant instauration d'un nouveau traitement
	Dans les 28 Jours précédant le J1	Dans les 7 jours précédant le J1			
DATES DES VISITES	Dans les 28 Jours précédant le J1	Dans les 7 jours précédant le J1	Jour 1 (J1) = premier jour de traitement	30 jours (+/- 7) après la date de dernière administration de traitement	Tous les 3 mois jusqu'à 24 mois à partir de la date de randomisation
Signature du consentement éclairé	X				
Critères d'inclusion et de non-inclusion	X				
Critères démographiques (âge, sexe...)	X				
Histoire médicale	X				
Lieu d'habitation (résidence principale, famille, maison médicale,)	X				
Informations et sous-type histologique du sarcome des tissus mous	X				
Traitements concomitants	X		X	X	X
Randomisation		X			



Tumeur d'UNICANCER : GERICO

N° de Protocole : UC-0103/1802

N° EudraCT : 2018-000542-20



EXAMENS PHYSIQUES					
Taille, poids, surface corporelle		X	X	X	X
ECOG		X	X	X	
Signes vitaux (rythme cardiaque, pression artérielle, température)		X	X	X	X
Vérification de la cavité buccale	X		X		
TOLERANCE/TOXICITES					
Evaluation des toxicités (CTCAE v5.0)		X	X	X	X
EXAMENS PARACLINIQUES					
Scanner thoraco-abdomino-pelvien selon RECIST v1.1	X		X ⁷	X ⁷	X ⁷
Echographie cardiaque ou MUGA (FEVG)	X				
Electrocardiogramme (ECG)	X		X ²	X ²	
DOSAGES BIOLOGIQUES					
Hématologie ³		X	X	X	
Dosage des électrolytes ⁴		X	X	X	
Fonctions rénales et hépatiques ⁵		X	X	X	
Coagulation ⁶		X	X	X	
ADMINISTRATION ET COMPLIANCE au TRAITEMENT			X ^{10,11}	X	



Tumeur d'UNICANCER : GERICO

N° de Protocole : UC-0103/1802

N° EudraCT : 2018-000542-20



QUESTIONNAIRES QUALITE DE VIE					
EORTC QLQ-C30	X		X ⁸		X
QLQ-ELD14	X		X ⁸		X
EVALUATIONS GERIATRIQUES					
G8	X				
G-CODE	X				
MNA	X				
ADL/IADL			X ⁷		X
Time Get Up and Go test (TUG)			X ¹²		X
STATUT VITAL					X ⁹

- 1** : Bras A et B : Toutes les 3 semaines jusqu'à 18 semaines à partir de la date de première prise de traitement (V1 à V6 ou Cycle 1 à Cycle 6)
Bras B : Après 18 semaines (V6) : Tous les 3 mois jusqu'à progression* ou arrêt pour toxicités ou jusqu'à 24 mois à partir de la date de randomisation
- 2** : Pour les patients randomisés dans le bras A (Doxorubicine) : fréquence de la surveillance cardiaque selon le RCP de la doxorubicine et la pratique courante de chaque centre. Pour les patients du bras B, s'ils présentent des antécédents cardiaques, l'examen sera réalisé à la discrétion du médecin investigateur
- 3** : Hématologie : globules rouges, hémoglobine, hématocrite, globules blancs
- 4** : Dosage des électrolytes : sodium, potassium, chlorure, calcium, phosphore, acide urique
- 5** : Transaminases Aspartate Amino-Transferase (ASAT), Alanine Amino-Transferase (ALAT), bilirubine (totale et directe, alkaline phosphatase(AP), protéines totales, albumine, pré-albumine (transthyrétine), lactate déshydrogenase (LDH), glucose, créatinine, urée sanguine, mesure de la filtration glomérulaire (Méthode MDRD)
- 6** : Coagulation : Temps de prothrombine (PT), International normalized ratio of PT (PT/INR), temps de prothrombine partiel (PTT)



Tumeur d'UNICANCER : GERICO

N° de Protocole : UC-0103/1802

N° EudraCT : 2018-000542-20



7 : Toutes les 6 semaines pour les bras A et B jusqu'à 18 semaines à partir de la date de randomisation ; ensuite tous les 3 mois jusqu'à 24 mois à partir de la date de randomisation ou progression* ou initiation d'un nouveau traitement

8 : Aux semaines 9 et 18 à partir de la date de randomisation

9 : Pour les patients qui ont progressé, recueil du statut vital uniquement tous les 3 mois jusqu'à 24 mois après la date de randomisation ou décès

10 : Pour le bras A : 6 cycles de doxorubicine tous les 21 jours durant 18 semaines ; Pour le bras B : dispensation du cyclophosphamide par voie orale : 2 comprimés de 50 mg, 2 fois par jour, une semaine sur deux jusqu'à 24 mois à partir de la randomisation, toxicité inacceptable, progression de la maladie ou décès. Pour le bras B, la compliance au traitement sera évaluée grâce aux informations recueillies dans un carnet que complètera le patient

11 : Pour le bras B : dispensation du cyclophosphamide par voie orale : 2 comprimés de 50 mg, 2 fois par jour, une semaine sur deux jusqu'à 24 mois à partir de la randomisation, toxicité inacceptable, progression de la maladie ou décès

12 : Tous les 3 mois pour tous les patients à partir de la randomisation jusqu'à 24 mois, progression de la maladie ou instauration d'un nouveau traitement