

	Synopsis ETUDE GCO-003 TARLANEC	Référence du document- type : synopsis
		Version du document- type : 01
		Date d'application document- type : 14/08/2020

Code	GCO-003
N° EU-CT	2024-515948-23-00
Investigateur Coordonnateur	Pr Nicolas GIRARD Institut Curie Service de pneumologie 26, rue D'Ulm 75005 Paris – France
Investigateur Coordonnateur associé	Pr Thomas WALTER Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive Hôpital Edouard Herriot 5 place d'Arsonval 69003 Lyon – France
Promoteur	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS – France
Coordination	M. Franck Morin IFCT 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS – France
Titre	Etude randomisée de phase III comparant le tarlatamab à une chimiothérapie standard chez des patients pré-traités présentant un carcinome neuroendocrine pulmonaire ou gastro-entéro-pancréatique peu différencié de stade avancé.
Rationnel	Les carcinomes neuroendocrines (CNE) peu différenciés d'origine pulmonaire ou gastro-entéro-pancréatique sont deux types distincts de tumeurs qui partagent des caractéristiques communes. Après échec d'une chimiothérapie à base de platine en 1^{ère} ligne, il n'existe pas de traitement standard en 2^{ème} ligne. De nouvelles possibilités de traitements sont nécessaires en 2^{ème} intention pour ces patients. Dans les tissus sains, l'expression de la protéine delta-like3 (DLL3) est uniquement intracellulaire tandis qu'elle est exprimée de manière sélective à la surface des cellules en cas de CBPC, de CNE à grandes cellules et de CNE extra-pulmonaire. Il a été montré que la liaison de cellules exprimant DLL3 aux lymphocytes T déclenche la mort cellulaire. Le tarlatamab est un anticorps bispécifique engageant les lymphocytes T (BiTE®, Bispecific T cell Engager) qui cible les récepteurs DLL3 et CD3. Les molécules BiTE® sont conçues pour diriger les lymphocytes T vers les cellules cibles afin de déclencher une cytotoxicité ressemblant à l'activation des lymphocytes T cytotoxiques. Le tarlatamab a déjà démontré son efficacité dans plusieurs études dans le CBPC : dans l'étude de phase I DeLLphi-300 avec un taux de contrôle de la maladie de 51,4% et une survie globale de 13,2 mois. Dans l'étude de phase II DeLLphi-301, le taux de réponse objective était de 40% chez les patients ayant reçu 10 mg toutes les 2 semaines et de 32 % chez les patients ayant reçu 100 mg toutes les 2 semaines et la durée de réponse était d'au moins 6 mois chez 59% des patients ayant une réponse objective. La dose sélectionnée pour l'étude TARLANEC est basée sur celle de l'étude DeLLphi-304 (10 mg toutes les 2 semaines). Afin de limiter le risque inflammatoire lié au syndrome de libération de cytokines (CRS, Cytokine Release Syndrome), le tarlatamab sera initié à une dose de 1 mg au C1J1 puis augmentée à 10 mg au C1J8 et au C1J15 avant d'être administré toutes les 2 semaines. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité du tarlatamab chez des patients présentant un carcinome neuroendocrine pulmonaire (grandes cellules uniquement) ou gastro-entéro-pancréatique peu différencié de stade avancé.
Objectifs	Objectif principal Evaluer l'efficacité du tarlatamab chez les patients présentant un carcinome neuroendocrine pulmonaire ou gastro-entéro-pancréatique peu différencié de stade avancé après traitement par une chimiothérapie à base de platine mesurée par la survie globale (OS) après au moins une dose de traitement.

	Objectifs secondaires - Evaluer la sécurité du traitement : incidence, nature et gravité des événements indésirables (CTCAE v5.0 ; ASTCT 2019 pour le syndrome de relargage des cytokines (CRS) et le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)). - Evaluer l'efficacité du traitement mesurée par : - o Le taux de réponse objective selon RECIST 1.1 (ORR), - o La durée de réponse (DoR), - o Le taux de contrôle de la maladie (DCR), - o La survie sans récurrence (PFS), - o La survie globale (OS). - Evaluer la qualité de vie des patients.								
Considérations statistiques	Plan d'analyse principal Le critère d'évaluation principal est la Survie Globale (OS). L'analyse sera effectuée sur la population en intention de traiter (Intent-to-Treat, ITT). L'OS est définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de décès. La fonction de distribution de l'OS sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Détermination de la taille de l'échantillon La taille maximale de l'échantillon (N) est calculée en fonction de α, β et de la taille de l'effet attendu. Le logiciel East 6.5 est utilisé. La taille de l'échantillon est calculée pour comparer l'OS PFS entre la chimiothérapie standard et le tarlatamab. Le taux d'OS à 12 mois des patients du groupe témoin traités par chimiothérapie standard est estimé à 30 %. Le taux d'OS à 12 mois des patients du groupe expérimental traités par tarlatamab est estimé à 50 %. Cela représente une médiane d'OS de 6,9 mois dans le groupe témoin et de 12 mois dans le groupe expérimental (HR=0,576). Un total de 129 patients est à inclure sur une période de 36 mois (87 dans le bras B et 42 dans le bras A). Une randomisation 2:1 sera utilisée. Environ 92 événements seront nécessaires pour assurer une puissance de 80% et un $\alpha=0.05$ (unilatéral).								
Durée de l'étude	<table border="1"> <tr> <td>1^{er} patient inclus</td><td>Septembre 2025</td></tr> <tr> <td>Dernier patient inclus</td><td>Mars 2028</td></tr> <tr> <td>Dernière visite du dernier patient</td><td>Novembre 2029</td></tr> <tr> <td>Analyse finale</td><td>Mars 2030</td></tr> </table>	1 ^{er} patient inclus	Septembre 2025	Dernier patient inclus	Mars 2028	Dernière visite du dernier patient	Novembre 2029	Analyse finale	Mars 2030
1 ^{er} patient inclus	Septembre 2025								
Dernier patient inclus	Mars 2028								
Dernière visite du dernier patient	Novembre 2029								
Analyse finale	Mars 2030								
Schéma	42 patients Traitement standard : chimiothérapie Bras A 87 patients Tarlatamab 10 mg toutes les 2 semaines Jusqu'à progression ou toxicité inacceptable Bras B Facteurs de stratification : - Cancer primitif (pulmonaire vs digestif) - Score GI-NEC Critères d'inclusion : ● Carcinome pulmonaire à grandes cellules OU carcinome gastro-entéro-pancréatique neuroendocrine ● Progression après une ligne de traitement incluant au moins une ligne de chimiothérapie à base de platine. ● Maladie localement avancée non résécable ou métastatique ● PS 0/1 ● Maladie mesurable (RECIST 1.1) ● DLL3 + (analyse centralisée)								
Pré-screening	La phase de screening débute en déterminant l'éligibilité initiale du patient. Les critères d'inclusion n°1, 2, 5 et 15 et les critères de non inclusion n°1 à 4 doivent être respectés. Le tissu tumoral disponible est envoyé pour l'analyse centralisée de DLL3 (Paris Tenon, APHP). Le pré-screening est possible durant la 1^{ère} ligne de traitement.								

Critères d'inclusion	1- Consentement éclairé, écrit et signé : - Les patients doivent avoir signé et daté le formulaire de consentement éclairé écrit approuvé par le comité d'éthique en accord avec le cadre juridique et institutionnel. Il doit avoir été signé avant que des procédures liées au protocole ne faisant pas partie de la prise en charge standard des patients soient réalisées. - Les patients doivent être disposés et capables de respecter le calendrier des visites, du traitement et des analyses de laboratoire. 2- Age ≥ 18 ans. 3- WHO Performance Status PS 0-1. 4- Espérance de vie > 12 semaines. 5- Carcinome neuroendocrine (CNE) peu différencié prouvé histologiquement avec confirmation par le laboratoire centralisé : - CNE pulmonaire à grandes cellules (classification OMS 2015), ou - CNE gastro-entéro-pancréatique à petites et grandes cellules (évalué sur des tissus archivés, possibilité de pré-screening durant la 1^{ère} ligne de traitement). 6- Expression de DLL3 dans au moins 1% des cellules tumorales (évaluée sur des tissus archivés, possibilité de pré-screening durant la 1^{ère} ligne de traitement). 7- Progression tumorale après une ligne de chimiothérapie à base de platine. 8- Maladie localement avancée non résécable ou métastatique. 9- Au moins une lésion cible mesurable selon RECIST 1.1 selon l'évaluation de l'investigateur. L'évaluation radiologique doit être faite dans les délais indiqués dans le protocole. 10- Fonction biologique adéquate : - Clairance de la créatinine > 50 mL/min, - Neutrophiles ≥ 1 500/mm³, - Plaquettes > 100 000/mm³, - Hémoglobine > 9 g/dL, - AST et ALT < 3 x LNS avec bilirubine totale ≤ 2 x LNS, à l'exception des patients présentant un syndrome de Gilbert documenté ou des métastases hépatiques, qui doivent avoir des AST et ALT ≤ 5 x LNS et une bilirubine totale ≤ 3,0 mg/dL. 11- Les patients doivent avoir récupéré de toutes les toxicités associées au traitement antérieur jusqu'à un état de base acceptable ou un grade 0-1 selon le NCI CTCAE v5.0, à l'exception des toxicités qui ne sont pas considérées comme un risque pour la tolérance comme l'alopécie ou le vitiligo. 12- Matériel tumoral disponible pour l'analyse centralisée et les projets de recherches translationnelles. 13- Absence de maladie non contrôlée et facteurs psychologiques, familiaux, sociologiques ou géographiques susceptible de compromettre le respect du protocole et le calendrier de suivi de l'étude. 14- Les femmes en âge de procréer qui sont sexuellement actives avec un partenaire masculin non stérilisé doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant les 28 jours précédant la première administration du traitement à l'étude et jusqu'à 7 mois après la dernière dose du traitement à l'étude. L'arrêt de la contraception après ce délai doit être discuté avec un médecin. L'abstinence périodique, la méthode du rythme et la méthode du retrait de ne sont pas des méthodes de contraception acceptables. Les femmes doivent s'abstenir d'effectuer des dons d'ovocytes pendant les 7 mois après la dernière dose du traitement à l'étude. 15- Les hommes qui sont sexuellement actifs avec des femmes en âge de procréer devront respecter une méthode de contraception pendant une période de 6 mois après la dernière dose de traitement. 16- Le patient doit être couvert par un régime national d'assurance maladie.
Critères de non-inclusion	1- Tumeur neuroendocrine bien différenciée (TNE G1, G2 et G3 selon la classification digestive OMS 2027 ou tumeur carcinoïde typique/atypique selon la classification pulmonaire OMS 2015). 2- Traitement antérieur ciblant DLL3. 3- Plus d'une ligne de traitement systémique au stade métastatique. La chimiothérapie au stade non métastatique n'est pas considérée comme une 1^{ère} ligne s'il y a au moins un intervalle de 6 mois entre la dernière dose de

chimiothérapie au stade non métastatique et l'instauration d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne pour la maladie métastatique/rechute.

4- CNE pulmonaire à petites cellules (sauf en tant que composante mineure < 30% dans les tumeurs mixtes).

5- Connaissance d'une mutation activatrice de l'EGFR ou réarrangement ALK ou ROS1 en cas de CNE pulmonaire.

6- Métastases du système nerveux central (SNC) non traitées ou symptomatiques.

Métastases asymptomatiques du SNC : les patients sont éligibles s'ils sont cliniquement stables depuis au moins 4 semaines et ne nécessitent pas d'intervention (y compris l'utilisation de corticostéroïdes).

Métastases traitées du SNC :

- Les patients sont éligibles si les métastases cérébrales sont asymptomatiques.
- La radiothérapie cérébrale *in toto* ou la chirurgie est terminée depuis au moins 2 semaines avant la première dose du traitement à l'étude (la radiochirurgie stéréotaxique a été effectuée au moins 7 jours avant la première dose du traitement à l'étude).

Les métastases du CNS sont cliniquement stables si :

- Le patient n'a pas pris de corticoïdes pour les métastases du CNS depuis au moins 5 jours (sauf si les corticoïdes sont prescrits pour une raison autre que les métastases du CNS).
- Le patient n'a pas pris de médicaments antiépileptiques ou a pris des doses stables depuis au moins 14 jours avant la première dose de traitement à l'étude.

7- Métastases leptoméningées.

8- Patients ayant des antécédents récents d'autres tumeurs malignes, à l'exception du cancer de la peau non mélanome traité de manière adéquate et du cancer *in situ* traité de manière curative. Les patients ayant des antécédents de tumeurs solides, y compris d'adénocarcinome, traité de manière curative avec ou sans chimiothérapie et sans aucun signe de la maladie depuis > 2 ans avant la randomisation peuvent être inclus.

9- Chirurgie majeure dans les 28 jours avant l'initiation du traitement à l'étude.

10- Infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque congestive symptomatique (classe > II New York Heart Association) dans les 12 mois précédant le début du traitement à l'étude.

11- Antécédents de thrombose artérielle (par exemple, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire) dans les 12 mois précédant le début du traitement à l'étude.

12- Symptômes et/ou signes cliniques et/ou radiologiques suggérant une infection systémique active non contrôlée et/ou aiguë dans les 7 jours précédant la première administration du traitement à l'étude. Si un patient présente une infection active nécessitant une antibiothérapie parentérale, dès que cette antibiothérapie est terminée et que les symptômes ont disparu, le patient peut être considéré comme éligible.

13- Sensibilité connue et/ou hypersensibilité immédiate à l'un des composants du traitement à l'étude.

14- Antécédents d'immunodéficience primaire, antécédents de transplantation d'organe nécessitant une immunosuppression thérapeutique et l'utilisation d'agents immunosuppresseurs dans les 28 jours précédant la randomisation ou antécédents de toxicité sévère (grade 3 ou 4) à médiation immunitaire résultant d'une autre thérapie immunitaire.

15- Patients ayant présenté une pneumopathie inflammatoire, des troubles de l'hypophyse ou de la thyroïde, ou une pancréatite sous traitement par des agents immuno-oncologique.

16- Patients signalant des réactions liées à la perfusion ou des événements indésirables graves à médiation immunitaire, mettant en jeu le pronostic vital ou récurrents (grade ≥ 2), y compris des événements entraînant l'arrêt définitif des agents immuno-oncologique.

17- Présence d'une sonde à demeure ou d'un drain (y compris les éléments suivants : tube de néphrostomie percutanée, sonde de Foley à demeure, drain biliaire, drain ou cathéter péritonéal, drain ou cathéter péricardique, cathéter de drainage ou drain thoracique pour la collecte de liquide pleural).

18- Patient présentant un diagnostic d'immunodéficience ou en cours de traitement par une corticothérapie systémique ou toute autre forme de traitement immunosuppresseur dans les 7 jours précédant l'administration de la première dose du traitement à l'étude.

19- Hépatite B ou C aiguë connue par évaluation sérologique. Les patients présentant des séquelles sérologiques d'hépatite (test d'anticorps sérologique positif pour le virus) sans hépatite peuvent être inclus.

	20- Infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). 21- Patiente enceinte ou allaitante, ou qui prévoit de l'être durant l'étude et dans les 7 mois après la dernière administration du traitement à l'étude. 22- Homme ne souhaitant pas s'abstenir de faire un don de sperme durant l'étude et dans les 6 mois après la dernière administration du traitement à l'étude. 23- Vaccination par des virus vivants ou atténués non autorisée pendant les 28 jours précédant l'administration de la 1^{ère} dose du traitement à l'étude et pendant toute la durée de l'étude. La vaccination contre le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) doit être évitée durant le screening et au moins 14 jours avant le 1^{er} jour de traitement. Les vaccins antivarioliques vivants et non répliatifs (tels que Jynneos) contre la variole du singe sont autorisés pendant l'étude (sauf pendant le 1^{er} cycle) conformément aux pratiques habituelles du centre et aux recommandations internes. 24- Maladie auto-immune active nécessitant un traitement systémique (à l'exception d'un traitement de substitution) au cours des deux dernières années ou toute autre maladie nécessitant un traitement immunosuppresseur pendant l'étude. 25- Patients souffrant d'une autre maladie concomitante grave et/ou non contrôlée qui pourrait compromettre la participation à l'étude.								
Randomisation	Les patients seront randomisés par minimisation, avec un facteur aléatoire à 0.8, selon un schéma 2:1 entre les 2 bras de traitement. Les patients seront stratifiés en fonction : - Cancer primitif : pulmonaire vs digestif - Score "gastrointestinal high-grade neuroendocrine carcinoma", GI-NEC : A vs B								
Plan de traitement	<table><tr><th>Bras</th><th>Traitement</th><th>Voie</th><th>Dose et fréquence</th></tr><tr><td>B</td><td>Tarlatamab</td><td>IV</td><td>C1J1 : 1 mg C2 et ≥ : 10 mg</td></tr></table> Le traitement doit débuter dans les 7 jours après la randomisation.	Bras	Traitement	Voie	Dose et fréquence	B	Tarlatamab	IV	C1J1 : 1 mg C2 et ≥ : 10 mg
Bras	Traitement	Voie	Dose et fréquence						
B	Tarlatamab	IV	C1J1 : 1 mg C2 et ≥ : 10 mg						
Examens à réaliser	Voir tableau 1.								
Evènements indésirables	Définition d'un Événement Indésirable Grave : décès, mise en jeu du pronostic vital (risque immédiat de décès), hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, handicap ou invalidité persistant(e)/anomalie ou malformation congénitale, événement médicalement significatif. Les hospitalisations suivantes ne sont pas considérées comme critère de gravité d'un EIG : - Hospitalisation de moins de 24h. - Hospitalisation programmée requise par le protocole (administration des traitements, évaluation tumorale...). - Hospitalisation liée à une comorbidité si les critères suivants sont respectés : hospitalisation programmée avant l'étude ou programmée pendant l'étude si la chirurgie est devenue nécessaire du fait de la progression normale de la maladie ET le patient n'a pas eu d'événement indésirable. - Hospitalisation pour des examens de routine. - Hospitalisation pour une autre circonstance de la vie qui n'a aucune incidence sur l'état de santé et ne nécessite aucune intervention médicale ou chirurgicale (manque de logement, difficulté économique, répit pour les aidants, situation familiale, raison administrative...). Les EIG sont à notifier pendant la période à partir de la signature du consentement jusqu'à 30 jours après le dernier traitement à l'étude, à l'exception des évènements liés au traitement à l'étude qui sont à notifier sans limite de temps. Seuls les EIG liés aux procédures spécifiques de l'étude sont à notifier pendant la phase de screening (avant le début du traitement).								
Arrêt du traitement	Le traitement doit être arrêté pour les raisons suivantes : - A la demande du patient. - Événement indésirable inacceptable ou échec à tolérer le traitement. - Progression selon les critères RECIST 1.1.								

	- Progression clinique déterminée par l'investigateur en l'absence de progression radiographique. - Grossesse ou allaitement. - Déviation au protocole qui, de l'avis de l'investigateur et/ou du promoteur, rend le patient inapte à l'administration du traitement à l'étude. - Patient perdu de vue. - Décès. - Fin de l'étude par le promoteur.
BIO-IFCT-2404	<u>Prélèvements tissulaires</u> Un échantillon tissulaire à l'inclusion pour l'analyse centralisée de DLL3 : - Bloc FFPE permettant d'effectuer au moins 6 lames de 4 µm (recommandé) et lames HES correspondante. - 6 lames blanches de 4 µm chargées positivement et lames HES correspondante. Les lames doivent être fraîchement coupées. <u>Prélèvements sanguins</u> Des échantillons sanguins seront prélevés à l'inclusion, à 8 semaines et à progression. 3 tubes EDTA de 6 mL et 1 tube sec CAT 6 mL seront prélevés à chaque point de prélèvement.
Centres	Environ 60 centres participeront à cette étude. Les patients seront recrutés et pris en charge dans les services de pneumologie et d'oncologie des établissements de santé dont l'investigateur principal est membre ou participe aux essais de l'IFCT, de la FFCD ou du GERCOR.
Gestion de l'étude	L'étude doit être conduite conformément au protocole. L'investigateur ne peut pas modifier le protocole ou en dévier sans examen préalable ni approbation documentée de l'IFCT voire, si nécessaire/applicable, après approbation d'une modification substantielle par le CTIS. Des visites de monitoring seront organisées. Des audits ainsi que des inspections pourront également être organisés. En cas d'inspection, l'investigateur doit prévenir l'IFCT rapidement. L'investigateur doit s'assurer que les données sources sont exactes, lisibles, contemporaines, originales et attribuables au patient, que les données soient écrites à la main sur papier ou saisies électroniquement. Les documents de l'étude ainsi que les documents sources devront être archivés pour la durée maximale requise par la réglementation en vigueur (25 ans).
Rapport final et publication	L'étude fera l'objet d'un rapport final et de publications.

Procédure	Pre-screening*	Evaluations pré-traitement**	PERIODE DE TRAITEMENT				Visite de suivi ⁷
			J1 de chaque cycle	Toutes les 8 semaines ⁵	Si cliniquement indiqué	Fin de traitement	
Consentement éclairé	X						
Examen clinique et neurologique		X ¹	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²
Hématologie ³		X	X	X	X	X	X Si cliniquement indiqué
Biochimie ⁴		X	X	X	X	X	X Si cliniquement indiqué
Electrocardiogramme		X			X		
Analyse d'urine (bandelette)		X			X		
Test de grossesse (femmes en âge de procréer uniquement)		X			X		
Imagerie cérébrale ⁵ (scanner avec injection de produit de contraste ou IRM)		X		X	X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste		X		X	X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
TEP-FDG-Scan ⁶		X			X		
Questionnaire de qualité de vie QLQ-C30		X		X			
Collecte du tissu tumoral	X	X					
Echantillon sanguin BIO-GCO-003		X		A 8 semaines (EVA 2) et à progression			
* La collecte du tissu tumoral peut être effectuée durant la période de pré-screening facultative (fortement recommandé). Pour éviter toute confusion, il n'y a pas de formulaire de consentement éclairé spécifique prévu, le patient doit signer directement le formulaire de consentement à l'étude avant le prélèvement tissulaire.							
** L'évaluation pré-traitement doit être effectuée dans les 28 jours précédant la randomisation (autorisé jusqu'à 35 jours), à l'exception de l'examen clinique, de l'hématologie, de la biochimie et de la coagulation qui doivent être effectués dans les 14 jours précédant l'inclusion.							

1. Antécédents médicaux incluant le tabagisme, les traitements concomitants, examen physique avec la taille, le poids, le pouls, la tension artérielle, la température, le Performance Status (PS), signes et symptômes à l'inclusion.
2. Tabagisme, les traitements concomitants, examen physique avec le poids, le pouls, la tension artérielle, la température, le Performance Status (PS), événements indésirables.
3. NFS avec différentiel, hémoglobine, plaquettes. Prise de sang dans les 3 jours précédant chaque dose.
4. ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, bilirubine, albumine, créatinine, lipase, amylase (si lipase > 2,5 LNS), glucose à jeun, potassium, chlorure, sodium, magnésium, calcium, LDH, CRP, TSH (T3 / T4 libre si TSH anormale), INR/APTT, (Neuron Specific Enolase) NSE, chromogranine A, cortisol (prélèvement matinal), FSH (peu importe le sexe), LH, testostérone (chez les hommes), estradiol (chez les femmes).
5. Toutes les 8 semaines $\pm$ 7 jours à partir de la date de randomisation jusqu'à progression ou début d'un autre traitement systémique antinéoplasique. Le calendrier des évaluations radiologiques doit être respecté, indépendamment des cycles de traitement. Selon le RECIST v1.1, les réponses (partielles ou complètes) doivent être confirmées par une nouvelle évaluation. Le scanner de confirmation de la réponse peut être effectué au plus tôt 4 semaines après la première réponse documentée et au plus tard lors du prochain scanner prévu par le protocole, selon ce qui est cliniquement indiqué. Les critères imRECIST ne seront pas utilisés. Les patients ayant terminé le traitement pour des raisons autres que la progression de la maladie continueront à effectuer les évaluations tumorales et les questionnaires toutes les 8 semaines $\pm$ 7 jours jusqu'à la progression de la maladie.
6. Utilisation de la composante scanner d'un TEP-scan : l'imagerie combinée comme le TEP-FDG/CT est de plus en plus utilisée dans la pratique courante. Actuellement la composante scanner "low dose" ou avec correction de l'atténuation d'un TEP-scan est peu utilisée dans l'évaluation de l'efficacité et ne devrait donc pas remplacer le scanner diagnostique avec injection de produit de contraste pour l'évaluation des critères RECIST. Néanmoins, si un site investigateur peut documenter le fait que la composante scanner du TEP-scan est de qualité diagnostique identique à un scanner diagnostique (avec injection de produit de contraste), il peut alors être utilisé pour la mesure des critères RECIST. Cependant, la partie TEP-FDG du scanner introduit des données supplémentaires pouvant biaiser l'investigateur s'il n'est pas effectué de manière systématique ou régulière.
8. La visite de suivi est à effectuer 60 jours après la dernière dose ($\pm$ 5 jours). Un suivi de la survie est requis après la progression ou l'initiation d'un nouveau traitement anti-cancéreux. L'IFCT peut demander que des données de survie soient collectées pour tous les patients randomisés en dehors de la fenêtre définie par le protocole. Au moment de cette demande, chaque patient sera contacté pour déterminer son statut vital, à moins que le patient n'ait retiré son consentement pour tout contact ultérieur.