	CRITERES DE SELECTION ETUDE MEN 1611-02	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 10/03/2015	Investigateur en charge du patient : PI : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : M.ARNAUD POSTE : 3210

Etude MEN 1611-02 (Menarini Recherche) Phase Ib/II

Résumé :

C'est une étude multicentrique, en ouvert, portant sur le MEN1611, un inhibiteur de PI3K, et sur le cétuximab chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation *PIK3CA* et en échec de traitement par irinotécan, oxaliplatine, 5-FU et anti-EGFR. Le cycle du traitement dure 4 semaines (28 jours) avec à l'étape 1 n=6 patients et à l'étape 2 n=40 patients.

VALIDATION DES CRITERES DE SELECTION


(Protocol Version 4.1 of Feb 1, 2021)

Critères d'inclusion

PRE-SCREENING

Les patients répondant à tous les critères suivants pourront participer à la présélection :


1. Capable de donner un consentement éclairé écrit.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2. Cancer colorectal métastatique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3. Progression ou récurrence après un traitement antérieur contenant un anti-EGFR et au moins en deuxième ligne de traitement du cancer colorectal métastatique.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4. Statut connu de type sauvage de N -K-RAS (exons 2, 3 et 4).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
5. Type sauvage BRAF connu ou statut BRAF inconnu.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
6. Hommes et femmes âgés de ≥ 18 ans.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION ETUDE MEN 1611-02	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 10/03/2015	Investigateur en charge du patient : PI : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : M.ARNAUD POSTE : 3210


Etude principale :

Les patients répondant à tous les critères suivants lors de la visite de dépistage pourront participer à l'étude :

1. Capacité à donner un consentement éclairé écrit avant toute procédure liée à l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2. Documentation histologique d'un adénocarcinome du côlon ou du rectum avec preuve radiologique d'une maladie progressive après le dernier traitement reçu.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3. Progression ou récurrence après un traitement à base d'irinotécan, d'oxaliplatine et de fluoropyrimidine et un traitement à base d'anti-EGFR pour une maladie métastatique. Les patients qui ont des antécédents d'intolérance à un traitement à base d'irinotécan ou qui ne sont pas éligibles pour recevoir de l'irinotécan sont également éligibles à condition qu'ils aient déjà reçu un traitement à base d'oxaliplatine. Les patients qui ont des antécédents d'intolérance à un traitement à base d'oxaliplatine ou qui ne sont pas éligibles pour recevoir de l'oxaliplatine sont également éligibles s'ils ont déjà reçu un traitement à base d'irinotécan.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4. Best response according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) criteria to the last anti-EGFR containing regimen of partial response (PR) or at least stable disease (SD) for 4 months.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
5. Maladie mesurable selon les critères RECIST, version 1.1.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
6. Avoir une tumeur N-K-RAS (exons 2, 3 et 4) et BRAF WT portant une mutation PIK3CA selon l'analyse centrale de l'ADNc pendant la période de [pré]-dépistage en utilisant un test validé.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
7. Statut de performance (PS) de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8. Espérance de vie ≥ 12 semaines.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
9. Fonction cardiaque adéquate définie par une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≥ 50 % mesurée par une scintigraphie à acquisition multiple (MUGA) ou une échocardiographie (ECHO).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
10. Fonctionnement adéquat de la moelle osseuse, défini par une CNA de ≥ 1,5x 10 ⁹ /L, une numération plaquettaire de ≥ 100,0x 10 ⁹ /L et une hémoglobine de ≥ 9 g/dL.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
11. Fonction hépatique adéquate, déterminée par une bilirubine totale dans la limite supérieure de la normale (LSN). (≤ 1,5x ULN en cas d'atteinte hépatique documentée ; ≤ 3x ULN avec bilirubine directe ≤ 1,5x ULN en cas de patients présentant une maladie de Gilbert connue coexistante) et/ou une AST et une alanine aminotransférase (ALT) ≤ 2,5x ULN (≤ 5x ULN si métastases hépatiques) .	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION ETUDE MEN 1611-02	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 10/03/2015	Investigateur en charge du patient : PI : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : M.ARNAUD POSTE : 3210

12. Fonction rénale adéquate évaluée par une clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min (calculée par la formule de Cockcroft-Gault.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
13. Électrolytes adéquats (taux sériques de potassium et de magnésium dans les limites normales institutionnelles). Un traitement de substitution pour atteindre des niveaux d'électrolytes adéquats est autorisé.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
14. Ne pas être enceinte, ne pas allaiter, ou remplir au moins une des conditions suivantes : a) Ne pas être une femme en âge de procréer (WOCBP) (voir annexe I, section 13.1). OU b) Une WOCBP qui accepte d'utiliser une contraception hautement efficace 4 semaines avant la première dose du traitement à l'étude, pendant la période de traitement et pendant 6 mois après la dernière dose du traitement à l'étude. Les patientes ne doivent pas allaiter pendant et au moins pendant 6 mois après la dernière dose du traitement à l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
15. Patient de sexe masculin qui est chirurgicalement stérile ou patient de sexe masculin qui est prêt à accepter et à faire accepter par ses partenaires féminines (si WOCBP) une véritable abstinence (s'abstenir de rapports hétérosexuels) ou qui accepte d'utiliser et de faire utiliser par ses partenaires féminines (si WOCBP) des mesures contraceptives de barrière pendant toute la période de traitement de l'étude et pendant 6 mois après la dernière administration du médicament à l'étude, et qui accepte de s'abstenir de donner du sperme pendant toute la période de traitement de l'étude et pendant 6 mois après la dernière administration du médicament à l'étude. Remarque : Les critères d'inclusion et les critères 10 à 13 (le cas échéant) seront réévalués avant le début de tout traitement à l'étude (jour 1 du cycle 1).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION ETUDE MEN 1611-02	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 10/03/2015	Investigateur en charge du patient : PI : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : M.ARNAUD POSTE : 3210

Critères de non inclusion

Pre-screening :


Les patients ne pourront pas participer à la présélection s'ils remplissent l'un des critères suivants critères d'exclusion :

1. Patients ayant un statut PIK3CA WT connu. Note : Ce critère d'exclusion ne s'applique pas si le statut PIK3CA WT a été évalué avant le dernier traitement anti-EGFR. dernier traitement contenant un anti-EGFR.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2. Traitement antérieur avec un inhibiteur de PI3K.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3. Hypersensibilité et/ou contre-indication au MEN1611, au cétuximab ou à tout composant dans les formulations.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4. Incapacité ou refus de se conformer au protocole de l'étude ; incapacité légale ou capacité légale limitée. capacité juridique limitée.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non


Etude Principale : L'inclusion dans l'étude se fera sur la base des résultats de l'ADNc.

Aucun des critères d'exclusion suivants ne doit être rempli lors de la visite de dépistage et sera révérifié au jour 1 du cycle 1 :

1. Traitement antérieur avec un inhibiteur de PI3K.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2. Hypersensibilité et/ou contre-indication au MEN1611, au cétuximab ou à l'un des composants des formulations.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3. Incapacité d'avaler des médicaments par voie orale.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4. Métastases cérébrales, à l'exception des patients dont les métastases cérébrales ont déjà été traitées (y compris par radiothérapie et/ou chirurgie) > 4 semaines avant la visite de dépistage et seulement si elles sont cliniquement stables (selon l'avis de l'investigateur) et ne reçoivent pas de corticostéroïdes.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
5. Diarrhée NCI CTCAE v5.0 de grade ≥ 2 , non résolue dans la semaine précédant le début du traitement à l'étude (jour 1 du cycle 1).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
6. Antécédents de maladie cardiovasculaire significative, non contrôlée ou active, incluant spécifiquement, mais sans s'y limiter, les éléments suivants : a) Infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la première dose de tout traitement à l'étude (jour 1 du cycle 1, le cas échéant). b) syndromes coronariens aigus (y compris angine instable, pontage aorto-coronarien, angioplastie coronarienne ou pose de stent) dans les 6 mois précédant la première dose de tout traitement à l'étude (jour 1 du cycle 1).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION ETUDE MEN 1611-02	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 10/03/2015	Investigateur en charge du patient : PI : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : M.ARNAUD POSTE : 3210

<p>c) Insuffisance cardiaque congestive (ICC) de classe III-IV selon la New York Heart Association.</p> <p>d) Arythmie auriculaire cliniquement significative (y compris bradyarythmie cliniquement significative), telle que déterminée par l'investigateur.</p> <p>e) Syndrome du QT long ou autres facteurs de risque de "Torsades de Pointes" ou augmentation de l'intervalle QTc selon la formule de Fridericia (QTcF > 450 msec pour les hommes et QTcF > 460 msec pour les femmes).</p> <p>f) Arythmie ventriculaire.</p>	
7. Événements thromboemboliques symptomatiques ou accident vasculaire cérébral, y compris accident ischémique transitoire, dans les 6 mois précédant le début de tout traitement à l'étude (jour 1 du cycle 1).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8. Hypertension non contrôlée (définie comme une pression artérielle [PA] persistante de $\geq 150/90$ mmHg malgré le traitement, mesurée à au moins 2 occasions distinctes).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
9. Dysfonctionnement pulmonaire actif ou non contrôlé connu.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
10. Toute maladie psychiatrique ou neurologique grave et/ou instable préexistante ou toute autre condition susceptible de nuire à la sécurité du patient.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
11. Diabète sucré non contrôlé (hémoglobine glyquée [HbA1c] > 7 %) et glycémie à jeun (FPG) > 126 mg/dL.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
12. Antécédents connus d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou d'infection active par le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'hépatite B (VHB).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
13. Patients diagnostiqués avec une autre tumeur maligne primaire, à l'exception de : Le cancer de la peau sans mélanome ou le cancer du col de l'utérus in situ adéquatement traités ; ou les patients atteints d'une autre tumeur maligne primaire qui sont définitivement exempts de rechute pendant au moins 3 ans depuis le diagnostic de l'autre tumeur maligne primaire.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
14. Traitement immunosuppresseur chronique simultané par stéroïdes ou autres agents immunosuppresseurs.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
15. Toute chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie, chirurgie majeure, thérapie biologique ou tout autre agent expérimental dans les 30 jours suivant la première administration du traitement à l'étude ou dans un délai de cinq fois la demi-vie de l'agent expérimental, selon la plus longue des deux périodes. Remarque : les patients peuvent recevoir une radiothérapie palliative pour des métastases osseuses douloureuses, à condition que $\leq 25\%$ de la moelle osseuse ait été irradiée et qu'elle n'affecte pas les lésions cibles et non cibles évaluées. (Veuillez consulter la section 8.4.8).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
16. Toute autre condition médicale concomitante grave et/ou non contrôlée (par exemple, une infection active ou non contrôlée) qui pourrait entraîner des risques inacceptables pour la sécurité ou compromettre le respect du protocole.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
17. Patient recevant un traitement avec des médicaments connus pour être de forts inhibiteurs ou inducteurs de l'isoenzyme CYP3A ainsi que de forts inhibiteurs ou inducteurs du CYP1A dans une période correspondant à cinq fois la demi-vie du	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION ETUDE MEN 1611-02	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 10/03/2015	Investigateur en charge du patient : PI : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : M.ARNAUD POSTE : 3210

médicament avant la première administration de MEN1611. Le passage à un autre médicament est autorisé.	
18. Femmes enceintes ou allaitantes.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
19. Incapacité ou refus de se conformer au protocole de l'étude ; incapacité juridique ou capacité juridique limitée.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
20. Traitement à la warfarine sodique ou tout autre anticoagulant dérivé de la coumadine.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Date : _____

Signature de l'investigateur : _____