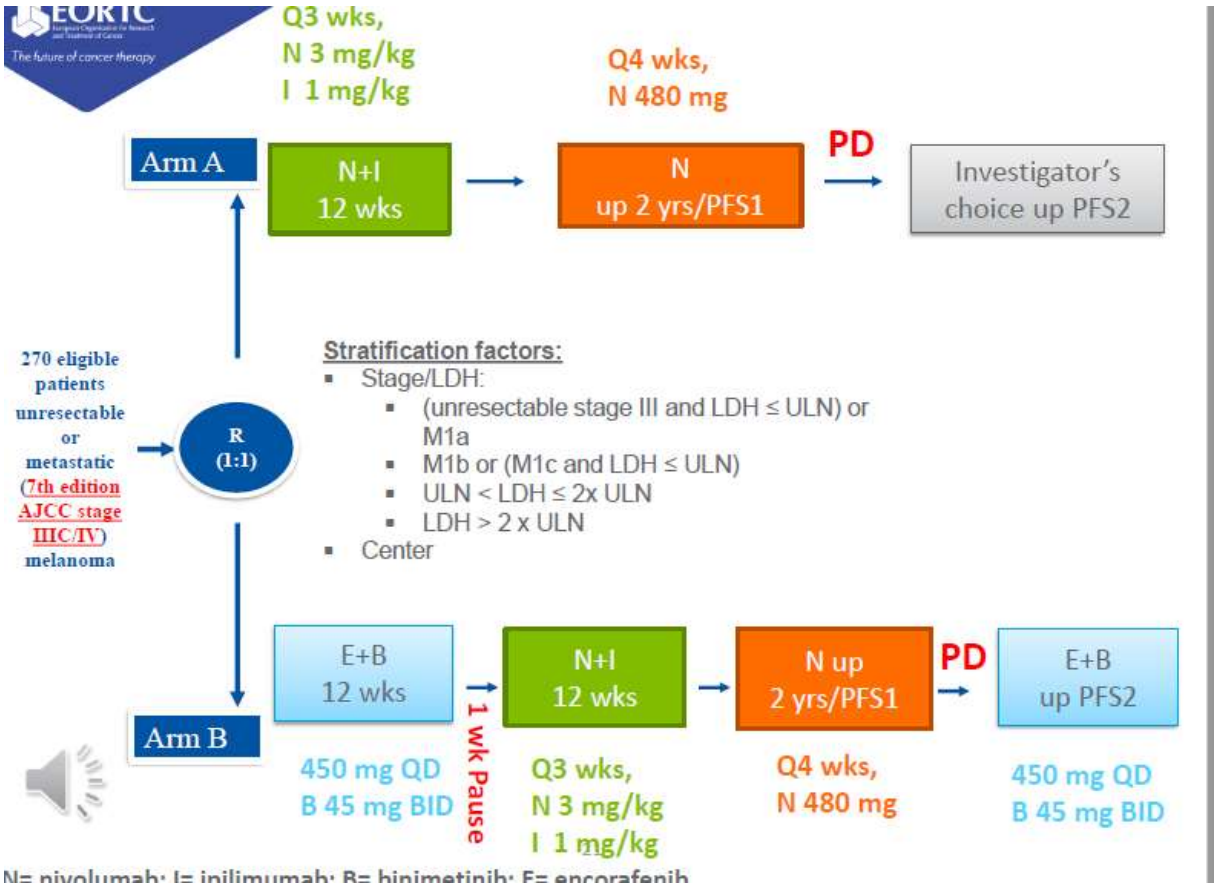
CGFL Centre Georges François Leclerc — Ensemble, dépassons le cancer	**CRITERES DE SELECTION** **ETUDE EORTC 1612-MG**	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 27/10/2021	Investigateur en charge du patient : …….. PI : **Alice HERVIEU** Mail : ahervieu@cgfl.fr *A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL*	ARC : Sandra TURLOT

« EORTC 1612-MG »

Association du traitement ciblé (encorafénib et binimétinib) suivie d'une association d'immunothérapie (ipilimumab et nivolumab) par rapport à une association d'immunothérapie immédiate chez des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique avec mutation V600 BRAF : une étude de phase II randomisée menée par l'EORTC (EBIN).



VALIDATION DES CRITERES DE SELECTION

CGFL CENTRE GEORGES FRANÇOIS LECLERC Ensemble, dépassons le cancer	**CRITERES DE SELECTION** **ETUDE EORTC 1612-MG**	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 27/10/2021	Investigateur en charge du patient : …….. PI : **Alice HERVIEU** Mail : ahervieu@cgfl.fr *A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL*	ARC : Sandra TURLOT

Critères d'inclusion :

1. Mélanome cutané ou muqueux de stade III ou IV non résécable confirmé par histologie ou cytologie.	□ oui □ non
2. Présence de la mutation V600E ou V600K du gène BRAF dans les tissus tumoraux avant l'inclusion selon l'évaluation locale.	□ oui □ non
3. Du tissu tumoral issu d'un site non résécable ou métastatique de la maladie doit être fourni pour les analyses des biomarqueurs. Il peut s'agir d'un échantillon archivé obtenu 3 mois maximum avant la randomisation et si le patient n'a pas reçu de traitement depuis.	□ oui □ non
4. Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 par tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) du thorax/de l'abdomen/du bassin et TDM/IRM cérébrale, effectuées dans les 28 jours précédant la randomisation.	□ oui □ non
5. Patients âgés de ≥ 18 ans.	□ oui □ non
6. Indice de performance (IP) du système de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1.	□ oui □ non
7. Patients en mesure d'avaler et de conserver des comprimés oraux.	□ oui □ non
8. Fonction appropriée des organes dans les 14 jours précédant la randomisation : - Numération absolue des neutrophiles (NAN) ≥ 1,5 x 109/l (≥ 1 500 par mm3) - Numération lymphocytaire ≥ 1,0 x 109/l (≥ 1 000 par mm3) - Numération plaquettaire ≥ 100 x 109/l (≥ 100 000 par mm3) - Hémoglobine ≥ 9 g/dl (≥ 5,59 mmol/l) - Bilirubine totale ≤ 1,5 x la limite supérieure de la normale (LSN) de l'établissement ou bilirubine directe ≤ LSN pour les patients dont le taux de bilirubine totale est > 1,5 x LSN - ASAT (SGOT)/ALAT (SGPT) ≤ 2,5 x limite supérieure de la normale de l'établissement (< 5 x LSN en cas de métastases hépatiques) - Lipase < 2 x LSN et aucun signe radiologique ou clinique de pancréatite - Phosphore, calcium, magnésium et potassium sériques dans les plages normales selon les valeurs du laboratoire local - Créatinine ≤ 1,5 x LSN ou clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min pour les patients dont les taux de créatinine sont > 1,5 x valeur biologique de l'établissement (conformément à Cockroft-Gault) - Rapport international normalisé (RIN) ou temps de prothrombine (TP) et temps de céphaline activée (TCA) ≤ 1,5 x LSN.	□ oui □ non

CGFL CENTRE GEORGES FRANÇOIS LECLERC Ensemble, dépassons le cancer	**CRITERES DE SELECTION** **ETUDE EORTC 1612-MG**	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 27/10/2021	Investigateur en charge du patient : …….. PI : **Alice HERVIEU** Mail : ahervieu@cgfl.fr *A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL*	ARC : Sandra TURLOT

Remarque : les patients recevant un traitement anticoagulant (qui doivent être passés à l'héparine de bas poids moléculaire [HBPM] avant le début du traitement, car la warfarine et les molécules associées contenant de la 4-hydroxycoumarine ne sont pas autorisées) sont éligibles si leur TP, RIN ou TCA se trouve dans la plage recommandée pour le niveau d'anticoagulation souhaité.	
9. Les patients atteints d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie, mais stabilisés sous traitement hormonal substitutif peuvent également être inclus.	□ oui □ non
10. Fonction cardiaque appropriée : - Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≥ 50 %, déterminée par une ventriculographie isotopique (MUGA) ou une échocardiographie - ECG à 12 dérivations (en trois exemplaires, à 2 à 5 minutes d'intervalle). Un ECG simple doit être obtenu alors que le patient est en position allongée sur le dos depuis 5 minutes, et enregistré tandis que le patient est toujours dans cette position. L'intervalle QTcF doit alors être < 470 ms.	□ oui □ non
11. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse sérique (de préférence) ou urinaire négatif, dans les 72 heures précédant l'enregistrement. **Remarque :** les femmes en âge de procréer sont définies comme les femmes non ménopausées capables de débuter une grossesse (c'est-à-dire les femmes qui ont eu des signes de menstruations au cours des 12 derniers mois, à l'exception de celles ayant subi une hystérectomie). Toutefois, les femmes aménorrhéiques depuis 12 mois ou plus sont tout de même considérées comme en âge de procréer si l'aménorrhée peut être due à une chimiothérapie antérieure, à des anti-oestrogènes, à un faible poids corporel, à une suppression ovarienne ou à d'autres raisons.	□ oui □ non
12. Les patientes en âge de procréer/patients aptes à procréer doivent utiliser une contraception appropriée, définie par l'investigateur, pendant la période du traitement à l'étude et après le traitement à l'étude : - pendant au moins 5 mois pour une femme et 7 mois pour un homme après le dernier traitement à l'étude (nivolumab et ipilimumab ou nivolumab seul), - pendant une période de 2 mois au moins après la dernière dose d'encorafénib et de binimétinib. **Remarque :** une contraception très efficace est définie comme une méthode associée à un faible taux d'échec (c'est-à-dire moins de 1 % par	□ oui □ non

CGFL CENTRE GEORGES FRANÇOIS LECLERC Ensemble, dépassons le cancer	**CRITERES DE SELECTION** **ETUDE EORTC 1612-MG**	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 27/10/2021	Investigateur en charge du patient : …….. PI : **Alice HERVIEU** Mail : ahervieu@cgfl.fr *A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL*	ARC : Sandra TURLOT

an) lorsqu'elle est utilisée régulièrement et de façon appropriée. Ces méthodes sont les suivantes : - Contraceptifs hormonaux combinés (à base d'oestrogènes et de progestatifs) associés à une inhibition de l'ovulation (par voie orale, intravaginale ou transdermique) - Contraception hormonale par progestatifs seuls associés à une inhibition de l'ovulation (par voie orale, injection ou implantable) - Dispositif intra-utérin (DIU) - Système intra-utérin (SIU) de libération hormonale - Occlusion bilatérale des trompes - Vasectomie du partenaire - Abstinence sexuelle **Remarque :** pour le patient qui recevra de l'encorafénib, il existe un risque que l'encorafénib induise le CYP3A4, ce qui peut réduire l'efficacité des contraceptions hormonales. Par conséquent, il est nécessaire d'utiliser au moins une forme de contraception non hormonale pendant la participation à cette étude.	
13. Les patientes ne doivent pas allaiter pendant le traitement à l'étude et pendant une période de 5 mois au moins après l'arrêt du traitement.	□ oui □ non
14. Le sujet est disposé et apte à se conformer au protocole pendant la durée de l'étude, notamment au traitement en cours, aux visites et examens prévus, et au suivi.	□ oui □ non
15. Avant l'enregistrement/la randomisation du patient et avant toute activité liée à l'étude, un consentement éclairé écrit doit être donné conformément à l'ICH/aux BPC et aux réglementations nationales/locales.	□ oui □ non

Critères de non inclusion :

1. Mélanome uvéal.	□ oui □ non
2. Toute maladie cérébrale ou leptoméningée symptomatique. Les sujets présentant des métastases cérébrales sont éligibles si ces métastases ont été traitées localement et si un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne montre pas de signe de progression 4 semaines après la fin du traitement. Il ne doit pas non plus y avoir d'exigence de doses immunosuppressives de corticoïdes systémiques (> 10 mg/jour d'équivalents de la prednisone) pendant 2 semaines au moins avant l'administration du médicament à l'étude.	□ oui □ non
3. Tout traitement antérieur de la maladie avancée, notamment un traitement par un anticorps anti-récepteur de mort cellulaire	□ oui □ non

programmée 1 (PD-1), un anti-ligand 1 de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1), un anti-PD-L2, un antigène 4 associé aux lymphocytes T anti-cytotoxiques (anti-CTLA-4), des inhibiteurs anti-LAG-3, anti-TIM-3, anti-IDO, etc. ou des inhibiteurs du gène BRAF ou MEK.	
4. Antécédents d'hypersensibilité aux médicaments à l'étude ou à un excipient (reportez-vous à la brochure investigateur du binimétinib et de l'encorafénib et aux RCP de l'ipilimumab et du nivolumab).	□ oui □ non
5. Un traitement adjuvant antérieur du mélanome par IFN, anti-PD1, anti-PDL1 ou anti-CTLA-4 ou tout autre traitement systémique est autorisé s'il s'est terminé 1 an au moins avant la randomisation et si tous les événements indésirables liés sont revenus à un grade ≤ 1.	□ oui □ non
6. Administration concomitante d'inducteurs et d'inhibiteurs puissants de P-gp, glucuronidation, CYP3A4 (par exemple, rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne ou hypéricine [millepertuis]).	□ oui □ non
7. Anticoagulation concomitante à doses thérapeutiques par des anticoagulants oraux (par ex., warfarine).	□ oui □ non
8. Vaccins vivants dans les 30 jours précédant la première dose du traitement à l'étude. Des exemples de vaccins vivants comprennent, notamment, les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la varicelle, la fièvre jaune, la grippe H1N1, la rage et la fièvre typhoïde, et le BCG.	□ oui □ non
9. Participation actuelle, traitement par un autre agent expérimental ou utilisation d'un dispositif expérimental dans les 4 semaines précédant la première dose du traitement à l'étude.	□ oui □ non
10. Child Pugh B/C et patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë ou chronique.	□ oui □ non
11. Antécédents connus ou signe actuel d'hépatite B (par ex., AgHBs réactif) ou C (par exemple, ARN du VHC [qualitative] détecté) active.	□ oui □ non
12. Antécédents d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (anticorps anti-VIH 1/2).	□ oui □ non
13. Utilisation chronique d'agents immunosuppresseurs et/ou de corticoïdes systémiques ou toute utilisation dans les 2 semaines précédant la première dose de traitement à l'étude - Utilisation de corticoïdes en prémédication pour les allergies/réactions aux produit de contraste IV autorisée.	□ oui □ non

CGFL CENTRE GEORGES FRANÇOIS LECLERC Ensemble, dépassons le cancer	**CRITERES DE SELECTION** **ETUDE EORTC 1612-MG**	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 27/10/2021	Investigateur en charge du patient : …….. PI : **Alice HERVIEU** Mail : ahervieu@cgfl.fr *A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL*	ARC : Sandra TURLOT

- Les conditions nécessitant un traitement systémique par < 10 mg/jour d'équivalents de la prednisone ou par des doses équivalentes d'un autre corticoïde sont autorisées. - Les antécédents de maladie pulmonaire interstitielle (MPI) OU de pneumopathie (en dehors d'une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO]) ayant nécessité des stéroïdes oraux ou IV sont autorisés.	
14. Maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années (c'est-à-dire en utilisant des agents modificateurs de la maladie, des corticoïdes ou des immunosuppresseurs). Un traitement de substitution (c'est-à-dire thyroxine, insuline ou traitement de substitution par corticoïdes physiologiques pour une insuffisance surrénalienne ou pituitaire, etc…) n'est pas considéré comme une forme de traitement systémique et est autorisé.	□oui □non
15. Syndrome paranéoplasique auto-immun nécessitant un traitement immunosuppresseur ou réservé à cet effet. Une attention particulière doit être accordée à la détection de signes mineurs de myasthénie lors de l'inclusion. Les anticorps des récepteurs de l'acétylcholine seront testés systématiquement si les symptômes évoquent une myasthénie.	□oui □non
16. Antécédents d'une autre tumeur maligne hématologique ou solide primaire, sauf en cas de rémission pendant au moins 5 ans. Un patient ayant des antécédents de cancer cutané hors mélanome totalement réséqué ou de carcinome in situ traité correctement, comme un cancer du col de l'utérus in situ ou cancer de la prostate incident pT1a, est éligible.	□oui □non
17. Allogreffe de tissu/greffe d'un organe solide.	□oui □non
18. Infection active nécessitant un traitement.	□oui □non
19. Intervention chirurgicale lourde ou traumatisme dans les 12 semaines précédant la première dose du traitement ou présence d'une lésion qui ne cicatrise pas. La cicatrisation complète des lésions après la chirurgie lourde doit avoir eu lieu un mois avant la première dose du traitement à l'étude.	□oui □non
20. Une intervention chirurgicale mineure (dont les extractions dentaires sans complication) dans les 28 jours précédant la randomisation avec une cicatrisation complète des lésions 10 jours au moins avant la randomisation est autorisée.	□oui □non
21. Traitement anticancéreux dans les 4 semaines précédant la randomisation, par exemple, rayons, intervention chirurgicale, traitement systémique.	□oui □non

CGFL CENTRE GEORGES FRANÇOIS LECLERC Ensemble, dépassons le cancer	**CRITERES DE SELECTION** **ETUDE EORTC 1612-MG**	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 27/10/2021	Investigateur en charge du patient : …….. PI : **Alice HERVIEU** Mail : ahervieu@cgfl.fr *A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL*	ARC : Sandra TURLOT

22. Les patients présentant des complications en cours cliniquement pertinentes liées à une radiothérapie antérieure ne sont pas éligibles.	□oui □non
23. Maladie systémique sévère ou non contrôlée ou affection concomitante qui, de l'avis de l'investigateur, ne rend pas la participation du patient à l'étude souhaitable ou menacerait l'observance du protocole.	□oui □non
24. Antécédents ou signe actuel d'occlusion veineuse rétinienne (OVR) ou facteurs de risque actuels d'OVR (par ex., glaucome ou hypertension oculaire non contrôlé, antécédents de syndrome d'hyperviscosité ou d'hypercoagulabilité). Une évaluation ophtalmologique est obligatoire dans les 28 jours suivant la première dose du traitement à l'étude.	□oui □non
25. Antécédents de maladie rétinienne dégénérative.	□oui □non
26. Altération de la fonction gastro-intestinale ou maladie susceptible d'altérer considérablement l'absorption de l'encorafénib ou du binimétinib (par ex., maladies ulcératives, vomissements incontrôlés, syndrome de malabsorption, résection de l'intestin grêle avec diminution de l'absorption intestinale).	□oui □non
27. Patients présentant de troubles neuromusculaires associés à une CK > LSN (par ex., myopathies inflammatoires, dystrophie musculaire, sclérose latérale amyotrophique, atrophie musculaire rachidienne).	□oui □non
28. Patients prévoyant d'adopter un nouveau programme d'exercice intense après la première dose du traitement à l'étude. Remarque : les activités musculaires, comme l'exercice intense, pouvant entraîner des augmentations considérables des taux de CK plasmatiques, doivent être évitées lors de la prise d'un traitement par binimétinib.	□oui □non
29. Altération de la fonction cardiovasculaire ou maladies cardiovasculaires cliniquement significatives, dont l'une des suivantes : - Antécédents de syndromes coronariens aigus (notamment infarctus du myocarde, angor instable, pontage aortocoronarien, angioplastie coronaire ou pose d'endoprothèse) < 6 mois avant la sélection - Insuffisance cardiaque congestive symptomatique (c.-à-d. de grade 2 ou supérieur), arythmie cardiaque significative passée ou actuelle et/ou anomalie de la conduction < 6 mois avant la sélection, à l'exception de la fibrillation auriculaire et de la tachycardie supraventriculaire paroxystique.	□oui □non
30. Hypertension incontrôlée définie comme une élévation persistante de la tension artérielle systolique ≥ 150 mmHg ou de la tension artérielle diastolique ≥ 100 mmHg, en dépit du traitement actuel.	□oui □non
31. Antécédents de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou de maladie de Crohn, nécessitant une intervention médicale (médicaments immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, ou intervention chirurgicale) ≤ 12 mois avant le début du traitement à l'étude.	□oui □non

	CRITERES DE SELECTION **ETUDE EORTC 1612-MG**	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 27/10/2021	Investigateur en charge du patient : …….. PI : **Alice HERVIEU** Mail : ahervieu@cgfl.fr *A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL*	ARC : Sandra TURLOT

32. Antécédents d'événements thromboemboliques ou cérébrovasculaires ≤ 6 mois avant le début du traitement à l'étude, notamment AVC, accidents ischémiques transitoires, accidents cérébrovasculaires, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, anévrisme de l'aorte nécessitant une intervention chirurgicale réparatrice ou thrombose artérielle périphérique d'apparition récente.	□oui □non
33. Toute circonstance psychologique, familiale, sociologique ou géographique pouvant entraver l'observance du protocole de l'étude et du programme de suivi ; ces circonstances doivent faire l'objet d'une discussion avec le/la patient(e) avant l'enregistrement dans l'essai.	□oui □non

Date : _____

Signature de l'investigateur : _____