
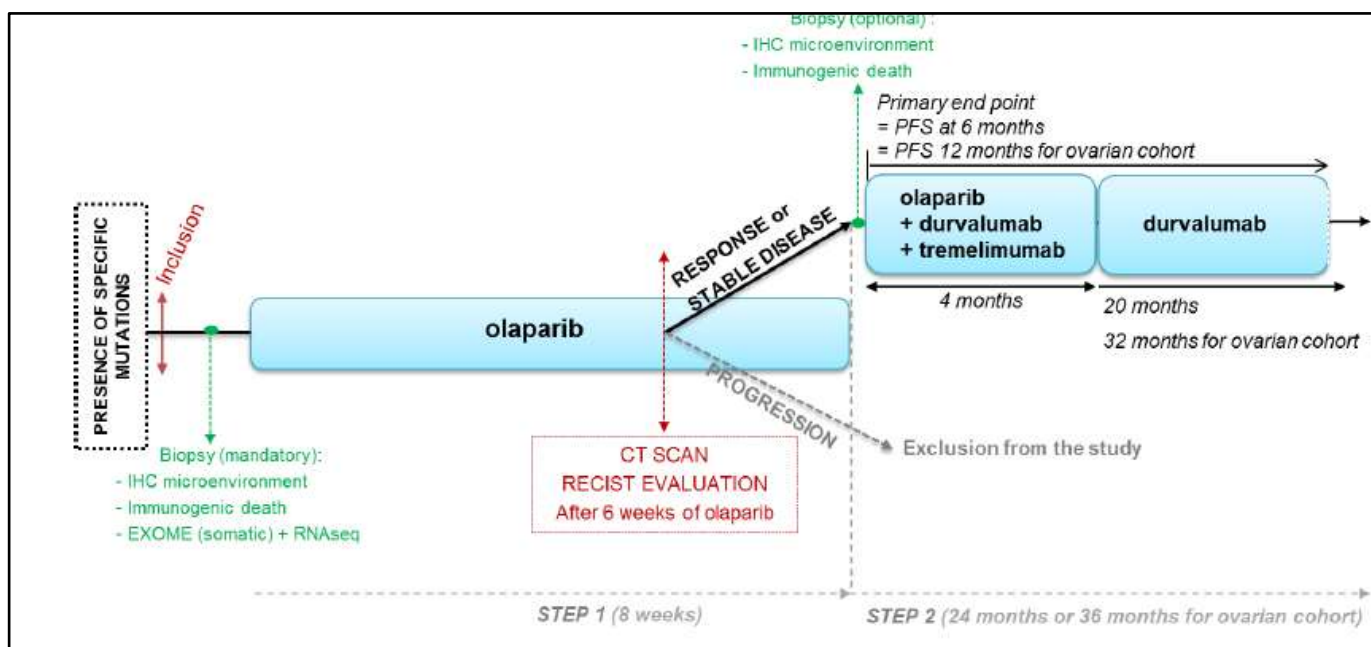



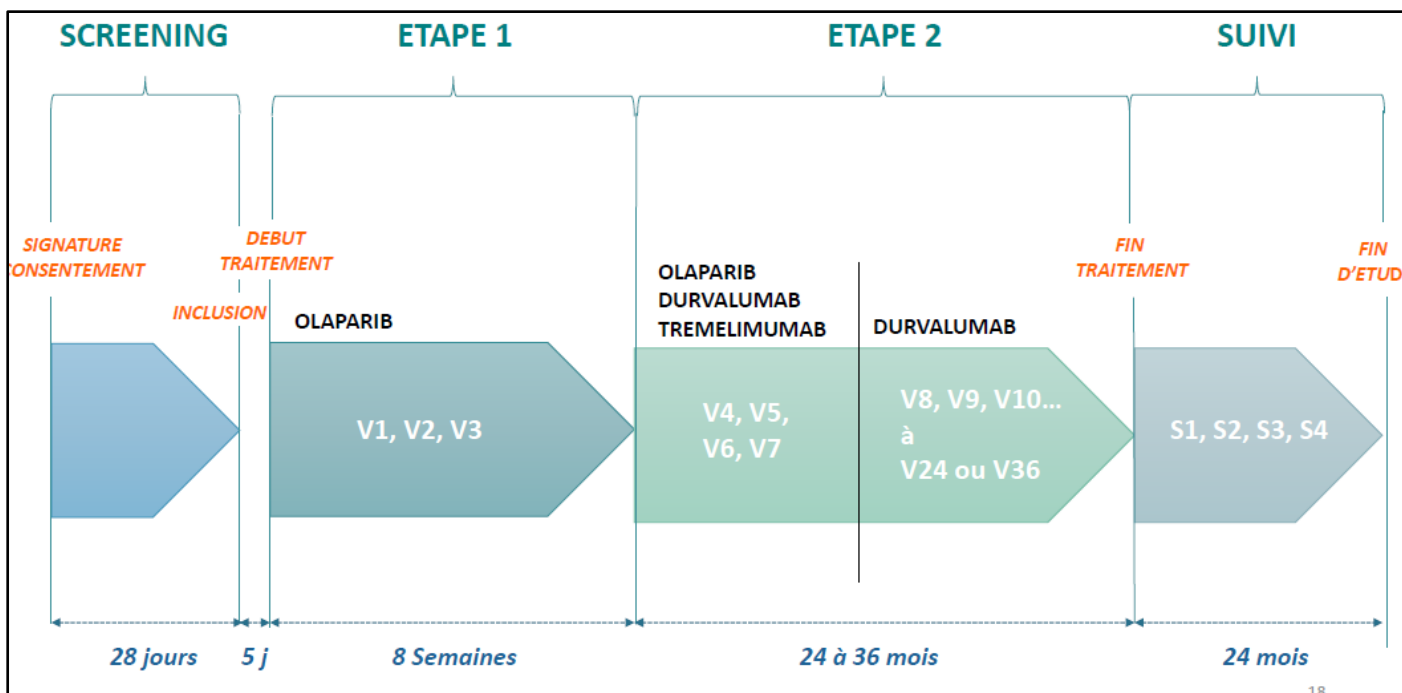
| | | |
|---|--|--|
|  | CRITERES DE SELECTION ETUDE GUIDE 2 REPAIR | Identité patient (coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du 24/10/2021 | Investigateur en charge du patient : PI : Pr François GHIRINGHELLI Mail : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i> | Arc : Peggy PHILIPPE Poste : 8068 |

« GUIDE2REPAIR »

Etude de phase II, de médecine de précision, évaluant l'efficacité d'une double immunothérapie par Durvalumab et Tremelimumab en association avec l'Olaparib chez des patients atteints d'un cancer solide et porteurs d'une mutation dans un gène de la réparation par recombinaison homologue en réponse ou stable après un traitement par Olaparib.




| | | |
|---|---|--|
|  | CRITERES DE SELECTION ETUDE GUIDE 2 REPAIR | Identité patient (coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du 24/10/2021 | Investigateur en charge du patient : PI : Pr François GHIRINGHELLI Mail : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i> | Arc : Peggy PHILIPPE Poste : 8068 |




VALIDATION DES CRITERES DE SELECTION

Critères d'inclusion :


| 1. Patient de plus de 18 ans capable de donner son consentement et de respecter les exigences et les restrictions du protocole | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | | | | | | | | | |
|---|--|--|--------------------------------|----------------|-------------------------------|------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--|--|
| 2. ECOG \leq 1 | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | | | | | | | | | |
| 3. Espérance de vie \geq 6 mois | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | | | | | | | | | |
| 4. Poids \geq 30 Kg | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | | | | | | | | | |
| 5. Confirmation histologique d'un des types de tumeurs ci-dessous : <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th data-bbox="202 1794 596 1877">Cohorte</th> <th data-bbox="596 1794 991 1877">Ligne de traitement</th> <th data-bbox="991 1794 1394 1877">Critère d'inclusion spécifique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="202 1877 596 1921">Cancer du sein</td> <td data-bbox="596 1877 991 1921">\geq 2^{ème} ligne</td> <td data-bbox="991 1877 1394 1921">Deuxième ligne ou plus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="202 1921 596 2107">Cancer de la prostate métastatique</td> <td data-bbox="596 1921 991 2107">\geq 2^{ème} ligne</td> <td data-bbox="991 1921 1394 2107">Résistant à la castration (Mrpc) -Traitement en cours avec un analogue de la LHRH ou une orchidectomie bilatérale</td> </tr> </tbody> </table> | Cohorte | Ligne de traitement | Critère d'inclusion spécifique | Cancer du sein | \geq 2 ^{ème} ligne | Deuxième ligne ou plus | Cancer de la prostate métastatique | \geq 2 ^{ème} ligne | Résistant à la castration (Mrpc) -Traitement en cours avec un analogue de la LHRH ou une orchidectomie bilatérale | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| Cohorte | Ligne de traitement | Critère d'inclusion spécifique | | | | | | | | |
| Cancer du sein | \geq 2 ^{ème} ligne | Deuxième ligne ou plus | | | | | | | | |
| Cancer de la prostate métastatique | \geq 2 ^{ème} ligne | Résistant à la castration (Mrpc) -Traitement en cours avec un analogue de la LHRH ou une orchidectomie bilatérale | | | | | | | | |

| | | |
|---|---|--|
|  | CRITERES DE SELECTION ETUDE GUIDE 2 REPAIR | Identité patient (coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du 24/10/2021 | Investigateur en charge du patient : PI : Pr François GHIRINGHELLI Mail : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i> | Arc : Peggy PHILIPPE Poste : 8068 |

| | | | |
|--|-----------------------------|--|--|
| Cancer de l'endomètre métastatique | $\geq 2^{\text{ème}}$ ligne | Progression après un traitement systémique à base de platine | |
| Cancer du pancréas métastatique | $\geq 2^{\text{ème}}$ ligne | Progression après au moins une ligne avec le régime FOLFIRINOX ou une chimiothérapie à base de Gemcitabine | |
| Cancer de l'ovaire localement avancé ou métastatique | $\geq 2^{\text{ème}}$ ligne | Ayant reçu au moins une ou au maximum 2 lignes de traitement à base de platine et ayant progressé après le dernier de ces traitements dans un délai de plus 6 mois après la dernière dose de platine | |
| PAN tumeur - Toute tumeur solide métastatique | $\geq 2^{\text{ème}}$ ligne | Progression après une première ligne de traitement | |
| 6. Présence d'une mutation dans un gène de la réparation homologue (mutation homozygote ou mutation hétérozygote et perte d'hétérozygotie du deuxième allèle) recherche dans la liste de gène : BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, CHEK2, RAD51, BARD1, MRE11, RAD50, NBS1, HDAC2, LKB1/STK11, INPP4B, STAG2, ERG, CHEK1, BLM, LIG4, ATR, ATRX, CDK12 | | | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 7. Au moins une lésion mesurable telle que définie par les critères RECIST v1.1, pouvant être évaluée avec précision à baseline et adaptée à une évaluation répétée. | | | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 8. Fonction normale des organes et de la moelle osseuse comme décrits ci-dessous : Fonction hématologiques : dans les 14 jours précédant l'inclusion - Hémoglobine ≥ 10 g/dL sans transfusion au cours des 28 derniers jours. - Nombre absolu de neutrophile (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$ - Numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ Fonction rénale et hépatique : dans les 14 jours précédant l'inclusion - Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ la limite supérieure (LSN). Ceci ne s'applique pas aux patients présentant un syndrome de Gilbert confirmé (hyperbilirubinémie persistante ou de pathologie hépatique, qui ne sera autorisé que sur consultation de son médecin | | | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

| | | |
|---|--|--|
|  | CRITERES DE SELECTION ETUDE GUIDE 2 REPAIR | Identité patient (coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du 24/10/2021 | Investigateur en charge du patient : PI : Pr François GHIRINGHELLI Mail : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i> | Arc : Peggy PHILIPPE Poste : 8068 |


| | |
|--|--|
| <p>spécialiste)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ASAT/ALAT $\leq 2,5$ X la limite supérieure (LSN) sauf en présence de métastase hépatique dans ce cas ASAT/ALAT ≤ 5 X la limite supérieure (LSN) - PAL ≤ 5 X la limite supérieur normale (LSN) sauf en présence de métastases hépatiques dans ce cas PAL ≤ 20 LSN - clairance de la créatinine (CL) ≥ 51 mL / min ou clairance de la créatinine calculée ≥ 51 mL / min par la formule Cockcroft-Gault (Cockcroft et Gault 1976) ou par prélèvement d'urine sur 24 heures pour déterminer la clairance de la créatinine: <p>Hommes: Créatinine CL (mL/min) = $\frac{\text{Poids(kg)} \times (140 - \text{Age})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}}$</p> <p>Femmes: Créatinine CL (mL/min) = $\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{Age}) \times 0.85}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}}$</p> <p>Fonction cardiaque adéquate : dans les 28 jours précédant</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fraction de raccourcissement $> 29\%$ et fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\geq 50\%$ - Absence de prolongation de l'intervalle QTc (QTcf > 500 msec) ou autre arythmie ventriculaire ou auriculaire cliniquement significative | |
| <p>9. Femme et homme avec un moyen efficace de contraception :</p> <p>→ <i>Femme : Femme ménopausée ou preuve évidente de post-ménopause ou moyen efficace de contraception chez les femmes en âge de procréer: test de grossesse urinaire ou sérique négatif dans les 28 jours avant le début du traitement à l'étude et confirmé avant la première administration du traitement</i></p> <p><i>La post ménopause est définie comme suit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aménorrhée depuis 1 an ou plus après l'arrêt des traitements hormonaux exogènes - Taux d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH) dans la gamme post ménopausique pour les femmes de moins de 50 ans - Oophorectomie radio-induite avec les dernières règles > 1 an - Ménopause induite par chimiothérapie avec un intervalle de plus d'un an depuis les dernières règles - Stérilisation chirurgicale (oophorectomie bilatérale ou hystérectomie) <p>→ <i>Homme : Les hommes doivent utiliser un préservatif pendant toute la période de traitement (Etape 1</i></p> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

| | | |
|---|---|--|
|  | CRITERES DE SELECTION ETUDE GUIDE 2 REPAIR | Identité patient (coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du 24/10/2021 | Investigateur en charge du patient : PI : Pr François GHIRINGHELLI Mail : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i> | Arc : Peggy PHILIPPE Poste : 8068 |


| | |
|---|--|
| <i>Olaparib et étape 2 Olaparib + Durvalumab + Tremelimumab) et encore pendant 3 mois après la dernière dose de traitement. Les partenaires féminines des patients masculins doivent également utiliser une forme de contraception efficace si elles sont en âge de procréer.</i> | |
| 10. Patient capable d'avaler facilement les gélules d'Olaparib; l'administration par sonde nasogastrique ou gastrostomie est autorisée uniquement si indiqué. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 11. Patient affilié à un régime de sécurité sociale. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 12. Le scanner d'évaluation effectué après 6 semaines d'Olaparib doit montrer une réponse ou une stabilité de la maladie selon les critères RECIST version 1.1 | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

Critères de non inclusion :


| | |
|--|--|
| 1. Impliqué dans la planification et / ou la conduite de l'étude (s'applique aussi bien au personnel AstraZeneca qu'au personnel du centre Georges-François Leclerc). | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 2. Les patients de la cohorte poumon avec cancer à petites cellules, une mutation EGFR, BRAF, ROS1 ou un réarrangement ALK ne peuvent pas être inclus. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 3. Patient éligible à un autre essai mené par AstraZeneca. Participation à une autre étude clinique avec un produit expérimental dans les 2 mois avant, et participation simultanée à une autre étude clinique, sauf s'il s'agit d'une étude clinique observationnelle (non interventionnelle) ou pendant la période de suivi d'une étude interventionnelle. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 4. Dernière dose de traitement anticancéreux (chimiothérapie, endocrinothérapie, thérapie ciblée, thérapie biologique, embolisation tumorale, anticorps monoclonaux) \leq 21 jours avant l'inclusion ou fois sa demi-vie (la valeur la moins élevée étant retenue). <i>Si le temps de wash out n'a pas été suffisant en raison du calendrier ou des propriétés de PK d'un agent, une période de wash out plus longue peut être requise.</i> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 5. Toute toxicité non résolue selon le CTCAE avec un Grade \geq 2 d'un traitement anticancéreux antérieur. <i>Exception de l'alopecie, du vitiligo et des valeurs de laboratoire définies dans les critères d'inclusion Les patients présentant une neuropathie de grade \geq 2 ainsi que les patients dont la toxicité irréversible n'est pas susceptible d'être aggravée par un traitement par Olaparib ou Durvalumab ou Tremelimumab, pourront être inclus au cas par cas après consultation du coordinateur de l'étude.</i> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 6. Toute chimiothérapie, produit expérimental, biothérapie ou hormonothérapie concomitantes pour le traitement du cancer est interdite. <i>L'utilisation concomitante d'un traitement hormonal pour des affections non liées au cancer (par exemple, un traitement hormonal substitutif) est permis.</i> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 7. Traitement par radiothérapie de plus de 30% de la moelle osseuse ou avec un champ d'irradiation large comprenant au moins 30% de moelle osseuse hématopoïétique dans les 4 semaines avant la première dose d'olparib. <i>Radiothérapie (non-palliative) dans les 21 jours précédant la première dose du médicament à l'étude ou dans les 6 semaines pour les doses thérapeutiques de MIBG ou d'irradiation crânio-spinale. Une irradiation palliative est</i> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

| | | |
|---|---|--|
|  | CRITERES DE SELECTION ETUDE GUIDE 2 REPAIR | Identité patient (coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du 24/10/2021 | Investigateur en charge du patient : PI : Pr François GHIRINGHELLI Mail : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i> | Arc : Peggy PHILIPPE Poste : 8068 |

| | |
|--|--|
| <i>autorisée si le champ irradié comprend moins de 30% de la moelle osseuse ou ne concerne pas une des lésions cibles.</i> | |
| 8 Intervention chirurgicale majeure dans les 28 jours précédant <i>Le patient doit également avoir récupéré de tout effet majeur suite à cette intervention chirurgicale. Remarque: La chirurgie locale des lésions isolées dans une intention palliative est acceptable. La gastrostomie, le shunt ventriculo-péritonéal, la ventriculostomie endoscopique, la biopsie tumorale et l'insertion de dispositifs d'accès veineux centraux ne sont pas considérés comme des interventions chirurgicales majeures, mais pour ces procédures, un intervalle de 48 heures doit être respecté.</i> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 9 Patient incapable d'avaler des médicaments administrés par voie orale et les patients présentant une altération de la fonction gastro-intestinale ou une maladie gastro-intestinale pouvant altérer significativement l'absorption médicamenteuse de médicaments oraux (<i>par exemple, maladies ulcéreuses, nausées non contrôlées, vomissements, diarrhée ou syndrome de malabsorption</i>). | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 10 Antécédents de transplantation d'organe allogénique, de moelle osseuse ou de sang de cordon ombilical. <i>Les patients avec une greffe de cellules souches allogénique dans les 3 mois précédant la première dose d'Olaparib ne sont pas éligibles. Les patients sous traitement myéloablatif avec récupération autologue de cellules souches hématopoïétiques dans les 8 semaines suivant la première dose de médicament à l'étude ne sont pas éligibles. Les patients recevant un agent pour traiter ou prévenir la maladie du greffon contre l'hôte, «GVL» après une greffe de moelle osseuse, ne sont pas éligibles à cet essai.</i> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 11 Troubles auto-immuns ou inflammatoires documentés ou antérieurs <i>Y compris maladie inflammatoire de l'intestin, par exemple, colite ou maladie de Crohn, diverticulite (à l'exception de la diverticulose), lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sarcoïdose ou syndrome de Wegener avec granulite maladie, polyarthrite rhumatoïde, hypophysite, uvéite, etc.</i> <i>Exceptions à ce critère:</i> - Patients atteints de vitiligo ou d'alopecie, - Patients présentant une hypothyroïdie (par exemple, suite à un syndrome de Hashimoto) stable lors d'un remplacement hormonal, - Toute affection cutanée chronique ne nécessitant pas de traitement systémique, - Les patients sans maladie active au cours des 5 dernières années peuvent être inclus, mais seulement après consultation avec le médecin coordonnateur de l'étude, - Patients atteints d'une maladie coeliaque contrôlée uniquement par un régime alimentaire | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 12 Maladie intercurrente incontrôlée ou patient considéré comme ayant des conditions médicales défavorables <i>y compris, mais sans s'y limiter, une infection continue ou active, une insuffisance cardiaque congestive symptomatique (y compris antécédents d'arythmie cardiaque datant de moins de 3 mois, par exemple ventriculaire, supraventriculaire, arythmie nodale ou anomalie de conduction dans les 12 mois qui précède l'inclusion), hypertension artérielle incontrôlée, angine de poitrine instable, arythmie cardiaque, pneumopathie interstitielle, affections gastro-intestinales chroniques graves associées à une diarrhée, ou maladie / situation sociale psychiatrique qui limiteraient le respect des exigences de l'étude, augmenteraient considérablement les risques d'effets indésirables ou compromettraient la capacité du patient à donner son consentement éclairé écrit.</i> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

| | | |
|---|---|--|
|  | CRITERES DE SELECTION ETUDE GUIDE 2 REPAIR | Identité patient (coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du 24/10/2021 | Investigateur en charge du patient : PI : Pr François GHIRINGHELLI Mail : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i> | Arc : Peggy PHILIPPE Poste : 8068 |

| | |
|---|---|
| 13 Prise actuelle de médicaments avec un risque connu de prolonger l'intervalle QT ou d'induire des torsades de pointes | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 14 Utilisation concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A <i>Ex. Phénobarbital, enzalutamide, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, rifapentine, carbamazépine, névirapine et millepertuis ou modérés Ex. Bosentan, éfavirenz, modafinil. La période de sevrage requise avant de commencer l'olaparib est de 5 semaines pour l'enzalutamide ou le phénobarbital et de 3 semaines pour les autres agents.</i> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 15 ECG au repos indiquant des conditions cardiaques non contrôlées <i>par exemple, ischémie instable, arythmie symptomatique incontrôlée, insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QTc > 500 ms, troubles électrolytiques, etc.) Syndrome de QT.</i> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 16 Patients présentant un syndrome myélodysplasique / une leucémie myéloïde aiguë ou présentant des caractéristiques évocatrices de SMD / LAM. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 17 Histoire d'une autre tumeur maligne <i>Exception :</i> - Tumeur maligne traitée avec une intention curative et sans maladie active connue ≥ 5 ans avant la première dose de traitement à l'étude avec un faible risque de récurrence potentiel - Cancer de la peau non mélanome ou lentigo malin traité de manière adéquate sans signe de maladie. - Carcinome in situ traité sans signe de maladie. - Histoire de carcinomatose leptoméningéenne. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 18 Patient présentant des métastases du système nerveux central symptomatiques : <i>Métastase neurologiquement instables ou nécessitant des doses croissantes de corticostéroïdes ou une thérapie dirigée localement pour contrôler leur maladie du SNC. De plus, tous les symptômes neurologiques apparus à la suite de métastases cérébrales ou de leur traitement doivent avoir disparu ou être stables, sans recours à des stéroïdes, ou être stables à une dose de stéroïde inférieure ou égale à 10 mg / jour de prednisone ou son équivalent pendant au moins 4 semaines avant le début du traitement. Les métastases cérébrales ne seront pas enregistrées comme lésions cibles RECIST à la baseline.</i> | |
| 19 Antécédent d'immunodéficience primaire active et/ou patients immunodéprimés, <i>par exemple patients connus pour être sérologiquement positifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)</i> | |
| 20 Infection active, <i>comprenant la tuberculose (évaluation clinique comprenant les antécédents cliniques, l'examen physique et les résultats radiographiques, et dépistage de la tuberculose conformément à la pratique locale), hépatite B (résultat de l'antigène de surface du HBV positif) virus (anticorps positifs contre le VIH 1/2). Les patients présentant une infection par le VHB passée ou résolue (définie par la présence d'un anticorps de base contre l'hépatite B [anti-HBc] et l'absence d'AgHBs) sont éligibles. Les patients dont l'anticorps anti-hépatite C (VHC) est positif ne sont éligibles que si la PCR est négative pour l'ARN du VHC.</i> | |
| 21 Utilisation d'un médicament immunosuppresseur dans les 14 jours avant l'inclusion. <i>Exceptions:</i> - <i>Stéroïdes intranasaux, inhalés, topiques ou injections locales de stéroïdes (par exemple, injection intra-articulaire)</i> | |

| | | |
|---|---|--|
|  | CRITERES DE SELECTION ETUDE GUIDE 2 REPAIR | Identité patient (coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du 24/10/2021 | Investigateur en charge du patient : PI : Pr François GHIRINGHELLI Mail : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i> | Arc : Peggy PHILIPPE Poste : 8068 |

| | |
|---|--|
| <p>- Les corticostéroïdes systémiques à des doses physiologiques ne doivent pas dépasser 10 mg / jour de prednisone ou son équivalent.</p> <p>- Stéroïdes en tant que prémédication pour les réactions d'hypersensibilité (par exemple, prémédication par scanner)</p> | |
| 22 Vaccination avec un agent vivant atténué dans les 30 avant l'inclusion. <i>Remarque: Les patients, participant à l'essai, ne doivent pas recevoir de vaccin vivant pendant qu'ils reçoivent les traitements à l'étude et jusqu'à 30 jours après la dernière dose de traitement à l'étude.</i> | |
| 23 Les patientes enceintes ou qui allaitent ou les hommes ou les femmes en âge de procréer qui ne souhaitent pas utiliser un moyen de contraception efficace du screening jusqu'à 90 jours après la dernière dose de Durvalumab en monothérapie ou 3 mois après la dernière dose de Durvalumab + Tremelimumab ne pourront participer à l'essai. | |
| 24 Allergie connue ou hypersensibilité à l'un des médicaments de l'étude ou à l'un des excipients du médicament à l'étude. | |
| 25 Traitement antérieur dans une étude clinique avec inhibiteur de PARP incluant l'Olaparib ou par immunothérapie. | |
| 26 Résultat du scanner après 6 semaines d'Olaparib indiquant une progression selon les critères RECIST 1.1. | |

Date : _____

Signature de l'investigateur : _____