

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE TAS-117-201</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : .....  PI : AHervieu@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	ARC : <i>Hélène DUROUX</i> <i>poste 3460</i>

## Étude de phase II portant sur le TAS-117 chez les patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé et qui présentent des mutations germinales inactivant le gène PTEN

(Amendement 3 daté du 18 octobre 2021 incluant l'Addendum n°1 pour la France daté du 31 mars 2021)

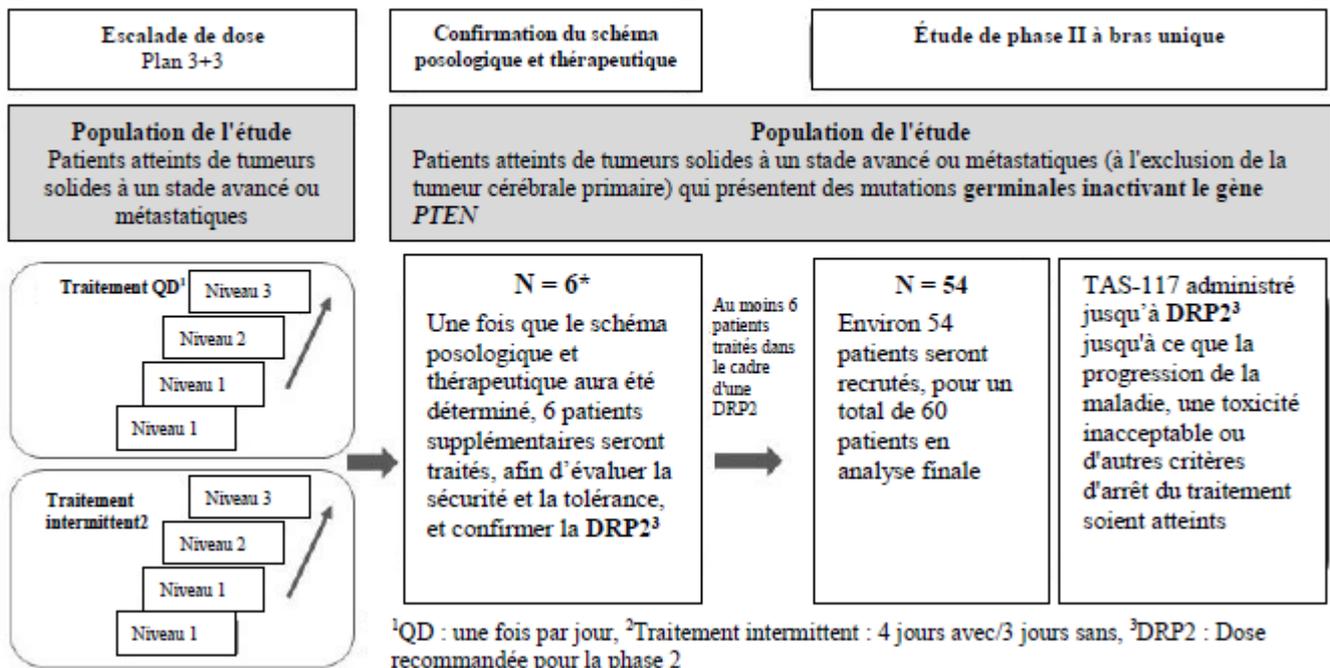
### Plan de l'étude :

Il s'agit d'une étude en ouvert de phase II à bras unique visant à évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'activité anti tumorale du TAS-117 chez les patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé ou métastatiques et qui présentent des mutations germinales inactivant le gène *PTEN*. L'étude sera menée en deux parties :

- Partie A : Sécurité (phase de lancement) : escalade de dose et confirmation de schéma thérapeutique
- Partie B : Étude de phase II à bras unique

#### • Partie A : sécurité (phase de lancement)

#### Partie B : phase 2



	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE TAS-117-201</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : .....  PI : AHervieu@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	ARC : <i>Hélène DUROUX</i> <i>poste 3460</i>

### VALIDATION DES CRITERES DE SELECTION

(Amendement 3 daté du 18 octobre 2021 incluant l'Addendum n°1 pour la France daté du 31 mars 2021)

#### Critères d'inclusion

1. Remise d'un consentement éclairé écrit.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2. Espérance de vie d'au moins 12 semaines.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3. Escalade de dose pour la Partie A : a. $\geq 18$ ans b. Indice de performance ECOG de 0 ou 1. c. Tumeurs solides à un stade avancé ou métastatiques, confirmées sur le plan histologique ou cytologique (les patients atteints de tumeurs cérébrales primaires ne sont pas éligibles). d. Progression après tout traitement standard dans le cadre d'une maladie à un stade avancé ou métastatique, lorsqu'on sait que ce traitement apporte un bénéfice clinique, ou intolérance/inéligibilité à ce traitement standard disponible. e. Patients atteints de tumeurs solides, sans tenir compte des altérations génétiques. f. Patients présentant au moins une lésion mesurable ou non mesurable selon les critères RECIST 1.1.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4. Confirmation du schéma posologique et thérapeutique de la Partie A et la phase II (Partie B) : a. $\geq 12$ ans. Les patients d'âge $\geq 12$ et $< 18$ ans doivent avoir un poids corporel de $\geq 40$ kg. b. Un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (pour les patients âgés de $\geq 18$ ans) ou un KPS de $\geq 70$ % (pour les patients d'âge $\geq 12$ et $< 18$ ans). Les patients qui ne peuvent pas marcher en raison d'une paralysie ou d'un handicap neurologique stable, mais qui sont dans un fauteuil roulant, seront considérés comme ambulatoires à des fins de KPS. c. Tumeurs solides à un stade avancé ou métastatiques, confirmées sur le plan histologique (les patients atteints de tumeurs cérébrales primaires ne sont pas éligibles). d. Progression après traitement standard dans le cadre d'une maladie à un stade avancé ou métastatique, ou intolérance/inéligibilité à un traitement standard disponible. e. Les patients qui présentent des mutations germinales inactivant le gène <i>PTEN</i> confirmées localement, déterminées à partir d'un échantillon sanguin (si la mutation germinale <i>PTEN</i> est identifiée par l'analyse d'un prélèvement de tissu tumoral local, elle doit être confirmée par une analyse de lignée germinale de prélèvement sanguin, dans un laboratoire local ou un laboratoire spécifié par le Promoteur). f. Patients présentant au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE TAS-117-201</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : .....  PI : AHervieu@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	ARC : <i>Hélène DUROUX</i> <i>poste 3460</i>

5. Présence des tissus tumoraux cancéreux provenant de prélèvements de tissu tumoral archivés ou d'une biopsie par carottage ou excision récente (de préférence sur une lésion tumorale jamais irradiée). Les blocs de tissus imprégnés de paraffine et fixés au formol sont préférables aux lames. Les biopsies récentes sont préférables aux tissus archivés.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
6. Fonction organique adéquate telle que définie par les critères suivants : a. ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (un sevrage thérapeutique de 7 jours minimum est nécessaire si un G-CSF est administré). b. Numération plaquettaire $\geq 75\ 000/mm^3$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ) (un sevrage thérapeutique de 14 jours minimum est nécessaire si une transfusion de plaquettes est pratiquée). c. Hémoglobine $\geq 8,5$ g/dl (un sevrage thérapeutique de 14 jours minimum est nécessaire si une transfusion sanguine est pratiquée). d. ALAT et ASAT $\leq 3,0 \times$ LSN ; en présence d'anomalies fonctionnelles hépatiques dues à des métastases hépatiques sous-jacentes, ASAT et ALAT $\leq 5,0 \times$ LSN. e. Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN, ou $\leq 3,0 \times$ LSN pour les patients atteints du syndrome de Gilbert. f. Hémoglobine glycosylée (HbA1c) $\leq 7,0$ %. g. Clairance de la créatinine (ClCr) (valeur calculée ou mesurée) : $\geq 50$ ml/min. Pour la valeur calculée de ClCr, utilisez la formule de Cockcroft-Gault.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
7. Avant l'administration de la première dose du traitement de l'étude, les femmes en âge de procréer devront avoir un résultat négatif à un test de grossesse hautement sensible. Les femmes ne sont pas considérées comme en âge de procréer si elles sont ménopausées (c'est-à-dire si elles n'ont pas eu de règles pendant 12 mois sans autre cause médicale) ou en cas de stérilité permanente (hystérectomie, salpingectomie bilatérale ou ovariectomie bilatérale).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8. Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent consentir à utiliser un moyen de contraception efficace (avant la première dose, pendant l'étude, puis pendant 180 jours après la dernière dose du traitement de l'étude, ou plus longtemps encore), selon les exigences locales.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
9. Les patients doivent être disposés et en mesure de se conformer aux visites et aux procédures prévues dans le cadre de l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE TAS-117-201</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : .....  PI : AHervieu@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	ARC : <i>Hélène DUROUX</i> <i>poste 3460</i>

## Critères de non inclusion

1. Suivre actuellement un traitement expérimental dans le cadre d'une étude clinique ou participer à tout autre type de travaux de recherche médicale jugés non compatibles scientifiquement ou médicalement avec cette étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2. Antécédents ou signes actuels de maladie pulmonaire interstitielle évolutive, ou de pneumonie.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3. Signes actuels de diabète sucré nécessitant une insulinothérapie.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4. Traitement antérieur par des inhibiteurs des voies <i>PI3K/AKT/mTOR</i> .	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
5. Patients atteints d'une tumeur cérébrale primaire.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
6. Intervalle QT corrigé à l'aide de la formule de Fridericia (QTcF) > 470 ms pour les femmes et > 450 ms pour les hommes.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
7. Toxicité aiguë non résolue de grade $\geq 2$ selon les critères CTCAE, liée à un traitement anticancéreux antérieur, à l'exception de l'alopécie, du vitiligo, de la pigmentation de la peau et des résultats de laboratoire définis dans les critères d'inclusion (anémie, par exemple). <i>Remarque : Les patients atteints de neuropathie de grade <math>\geq 2</math> pourront être inclus, au cas par cas, après consultation avec le Promoteur.</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8. Traitement préalable par l'une des substances suivantes, pendant la période spécifique précédant la première dose du traitement de l'étude :  a. Chirurgie/traitement chirurgical(e) majeur pour tout motif que ce soit, au cours d'une période de 4 semaines ; le patient doit s'être suffisamment rétabli de la toxicité et/ou des complications de l'intervention chirurgicale avant de débiter le traitement de l'étude.  b. Tout traitement anticancéreux non expérimental (chimiothérapie, traitement biologique, traitement ciblé ou immunothérapie) au cours de 5 demi-vies ou dans les 3 semaines (selon la période la plus courte) précédant la prise de la première dose du traitement de l'étude.  c. Toute prise de médicament à l'étude au cours de 5 demi-vies ou dans les 4 semaines (selon la période la plus courte) précédant la prise de la première dose du traitement de l'étude.  d. Radiothérapie dans les 4 semaines précédant la première dose du traitement de l'étude. Un sevrage thérapeutique de 2 semaines est autorisé pour les radiothérapies palliatives ( $\leq 4$ semaines de radiothérapie), dans le cas de maladies n'impliquant pas le SNC.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
9. Les patients présentant des malignités actives antérieures doivent être exclus, sauf si une rémission complète a été obtenue avant le recrutement, et si aucun traitement supplémentaire n'est requis ou prévu pendant l'étude. Les patients atteints de cancers de la peau non mélaniques ou de carcinomes in situ (par exemple, cancers de la vessie, de la prostate, du col de l'utérus, du sein) et qui ont suivi un traitement potentiellement curatif ne sont pas exclus.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE TAS-117-201</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : .....  PI : AHervieu@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	ARC : <i>Hélène DUROUX</i> <i>poste 3460</i>

10. Patients atteints de carcinomatose méningée, de carcinomatose leptoméningée, de compression de la moelle épinière ou de métastases cérébrales symptomatiques ou instables.  <b>Remarque</b> : les patients qui présentent des métastases cérébrales stables (définies comme asymptomatiques ou qui ne nécessitent pas de doses élevées ou progressives de corticostéroïdes systémiques), et pour lesquels aucune radiothérapie n'est requise de façon imminente, sont éligibles (y compris ceux qui présentent des métastases cérébrales non traitées). Si nécessaire, les patients doivent avoir suivi une radiothérapie cérébrale et s'être correctement rétablis de toute toxicité et/ou complication associée avant que leur éligibilité ne soit évaluée. Pour les patients qui ont déjà été traités par radiothérapie, l'IRM post-traitement ne doit pas révéler d'augmentation de la taille/du volume des lésions cérébrales.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
11. Actuellement sous traitement corticostéroïde chronique à raison de $\geq 10$ mg/jour de prednisone (ou équivalent).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
12. Patients dans l'incapacité d'avaler des médicaments administrés par voie orale (les sondes d'alimentation ne sont pas autorisées).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
13. Femmes enceintes ou allaitantes.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
14. Antécédents de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
15. Maladie ou problème(s) de santé grave(s), et notamment (liste non exhaustive) : a. infection systémique aiguë confirmée ; b. Antécédents d'infarctus du myocarde grave dans les 6 mois précédant la sélection. c. Classification d'insuffisance cardiaque établie selon la New York Heart Association $\geq$ Classe II (Annexe B). d. Antécédents ou signes actuels d'arythmie ventriculaire non contrôlée. e. Syndrome du QT long congénital ou autres antécédents de torsade de pointes, ou antécédents familiaux de mort subite inexpliquée. f. Autre problème de santé ou affection psychiatrique aiguë ou chronique significative sur le plan clinique, susceptible d'augmenter le risque associé à l'administration du médicament de l'étude, ou encore d'interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude (en fonction de la décision de l'Investigateur). Cela peut inclure (liste non exhaustive) : des nausées, des vomissements ou des diarrhées chroniques, considérés comme cliniquement significatifs ( $\geq$ Grade 2).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
16. Taux de potassium sérique $>$ LIN (limite inférieure de la normale)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE TAS-117-201</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : .....  PI : AHervieu@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	ARC : <i>Hélène DUROUX</i> <i>poste 3460</i>

Date : \_\_\_\_\_

Signature de l'investigateur : \_\_\_\_\_