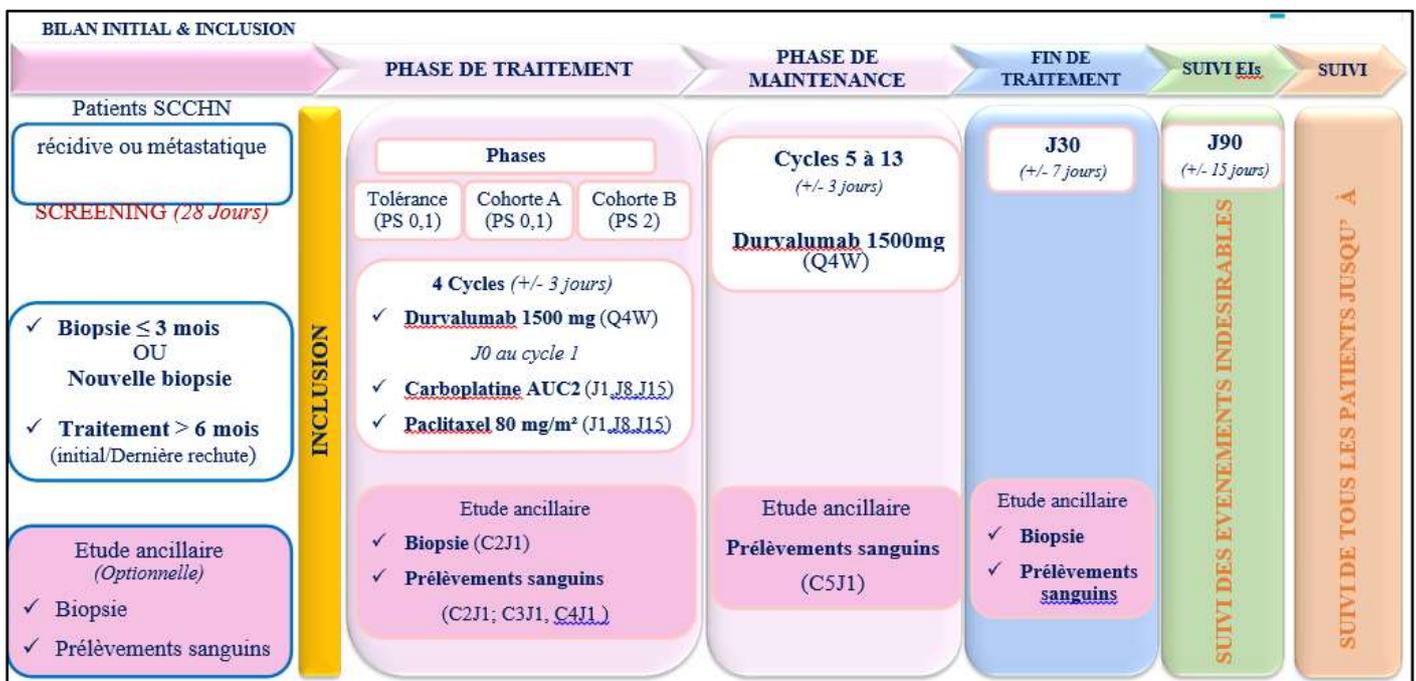


	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE FRAIL-IMMUNE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 26/11/2021	Investigateur en charge du patient : ..... <b>PI : Dr Aurélie LAGRANGE</b> Mail : <a href="mailto:fghiringhelli@cgfl.fr">fghiringhelli@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : <b>Héritier KITUPA</b> Poste : 3784.

**« FRAIL-IMMUNE »**

**Etude de phase II, monobras, prospective, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association du Durvalumab avec le Carboplatine et le Paclitaxel, en traitement de première ligne chez des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou en rechute non éligibles à la chimiothérapie standard.**



**VALIDATION DES CRITERES DE SELECTION**

**Critères d'inclusion :**

Age ≥ 18 ans à l'inclusion	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Confirmation cytologique ou histologique du diagnostic de carcinome épidermoïde de la tête et du cou.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Tumeur primaire localisée dans la cavité buccale, le larynx, l'oropharynx ou l'hypopharynx.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE FRAIL-IMMUNE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 26/11/2021	Investigateur en charge du patient : ..... <b>PI : Dr Aurélie LAGRANGE</b> Mail : <a href="mailto:fghiringhelli@cgfl.fr">fghiringhelli@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	Arc : <b>Héritier KITUPA</b> Poste : 3784.

Nota bene : Les tumeurs des sinus et du nasopharynx ne sont pas acceptées, les adénopathies cervicales isolées dont le site primaire est inconnu doivent être discutées au cas par cas avec l'investigateur coordonnateur	
Tumeur archivée disponible lors de l'inclusion avec matériel suffisant pour la réalisation de la recherche translationnelle. Si le matériel tumoral date de plus de 3 mois par rapport à la date d'inclusion, une nouvelle biopsie doit être réalisée.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Maladie métastatique (stade IVc) ou récurrente.  <i>Nota Bene : Les patients présentant une rechute de leur maladie seront inéligibles à un traitement curatif chirurgical ou par radiothérapie</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Progression documentée d'une tumeur mesurable selon RECIST 1.1 (Annexe 1).  <i>Nota Bene : En cas de lésion métastatique isolée, la taille de la tumeur doit être &gt; 20mm pour permettre la biopsie.</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Patient inéligible aux thérapies conventionnelles, incluant le cisplatine. L'inéligibilité est définie par au moins un des critères suivants : <input type="checkbox"/> Clairance à la créatinine (CrCl) : $40 < CrCl < 60$ ml/min, <input type="checkbox"/> Toute comorbidité sévère qui, de l'avis de l'investigateur, rend le patient inéligible à la chimiothérapie standard.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Indice de performance (PS) de l'ECOG de 0, 1 ou 2 (Annexe 2).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Patient ayant une espérance de vie d'au moins 12 semaines	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Poids > 30Kg.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Fonctions médullaire et hépatique adéquates telles que définies ci-dessous : <input type="checkbox"/> Hémoglobine $\geq 9.0$ g/dl <input type="checkbox"/> Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN) $\geq 1.5 \times 10^9/l$ <input type="checkbox"/> Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ <input type="checkbox"/> Clairance de la créatinine $\geq 40$ ml/min d'après la formule adaptée :  o Formule Cockroft-Gault pour les femmes : $0.85 \times \text{poids (Kg)} \times (140 - \text{age}) / 72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}$ , o Formule Cockroft-Gault pour les hommes : $\text{poids (Kg)} \times (140 - \text{age}) / 72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}$ ,	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE FRAIL-IMMUNE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 26/11/2021	Investigateur en charge du patient : ..... <b>PI : Dr Aurélie LAGRANGE</b> Mail : <a href="mailto:fgpiringhelli@cgfl.fr">fgpiringhelli@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	Arc : <b>Héritier KITUPA</b> Poste : 3784.

<p>o MDRD pour les patients âgés de plus de 65 ans : <math>186.3 \times (\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L} / 88.4))^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times (0.742 \text{ pour les femmes}) \times (1.212 \text{ si patient d'origine africaine [peau noire]})</math>.</p> <p><input type="checkbox"/> ASAT/ALAT <math>\leq 2,5 \times</math> Limite Supérieure Normale (LSN) (<math>\leq 5 \times</math> LSN pour les patients avec métastases hépatiques).</p> <p><input type="checkbox"/> Bilirubine totale <math>\leq 1.5 \times</math> LSN (en l'absence de syndrome de Gilbert).</p> <p><input type="checkbox"/> Coagulation : INR ou TP <math>\leq 1.5 \times</math> LSN.</p>	
<p>Statut post-ménopausique confirmé ou test de grossesse urinaire ou sanguin négatif pour les patientes non ménopausées. Les femmes seront considérées comme ménopausées si elles sont aménorrhéiques depuis 12 mois sans autre cause médicale. Les requis suivants s'appliquent :</p> <p><input type="checkbox"/> Les femmes de <math>&lt;50</math> ans seront considérées comme ménopausées si elles remplissent l'une des conditions suivantes : Aménorrhée depuis au moins 12 mois après l'arrêt des traitements hormonaux exogènes et si les taux d'hormone lutéinisante et d'hormone folliculostimulante sont compris dans les valeurs normales « post-ménopause » ou si elles ont subi une ovariectomie bilatérale ou une hystérectomie.</p> <p><input type="checkbox"/> Les femmes de <math>\geq 50</math> ans seront considérées comme ménopausées si elles remplissent l'une des conditions suivantes : Aménorrhée depuis au moins 12 mois après l'arrêt de tous les traitements hormonaux exogènes, ménopause radio-induite avec absence de règles depuis plus d'un an, ménopause chimio-induite avec absence de règles depuis plus d'un an, ou si elles ont subi une ovariectomie bilatérale, une salpingectomie bilatérale ou une hystérectomie.</p>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<p>Patient (homme ou femme) utilisant une méthode contraceptive hautement efficace (telle que définie à l'annexe 6) durant la période de traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière administration de carboplatine et/ou paclitaxel ou jusqu'à 90 jours après la dernière administration du durvalumab selon la durée la plus longue. Avant de dispenser le traitement, l'investigateur doit confirmer et documenter que le/la patient(e) (et son/sa partenaire) utilisent des méthodes contraceptives hautement efficaces, les dates des tests de grossesse négatifs, et confirmer que le/la patient(e) a bien compris le risque tératogène potentiel des traitements de l'étude.</p>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<p>Volonté et capacité de se conformer au calendrier des visites, schéma de traitements, examens et autres procédures prévues dans l'étude</p>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<p>Patient affilié à un régime d'assurance maladie (ou bénéficiaire d'un tel régime)</p>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<p>Consentement éclairé signé obtenu avant l'inclusion, indiquant que le patient a été informé de tous les aspects pertinents de l'étude.</p>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE FRAIL-IMMUNE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 26/11/2021	Investigateur en charge du patient : ..... <b>PI : Dr Aurélie LAGRANGE</b> Mail : <a href="mailto:fgpiringhelli@cgfl.fr">fgpiringhelli@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	Arc : <b>Héritier KITUPA</b> Poste : 3784.

**Critères de non inclusion :**

Antécédent d'une autre tumeur maligne primaire sauf : <input type="checkbox"/> Tumeur maligne traitée curativement et sans signes de récurrence depuis > 5 ans avant la première dose de traitement et un risque potentiel de récurrence faible. <input checked="" type="checkbox"/> Cancer de la peau de type non-mélanome traité d'une manière adéquate ou lentigo malin sans signe de la maladie. <input type="checkbox"/> Carcinome in situ traité d'une manière adéquate sans signe de la maladie.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Antécédent de traitement anticancéreux d'un cancer métastatique ou en rechute.  Si un patient a reçu un traitement anticancéreux adjuvant ou néoadjuvant, le traitement doit avoir été arrêté depuis au moins 6 mois avant le début du traitement de l'étude et le patient ne doit plus présenter de toxicité > au grade 2 de la classification NCI CTCAE, à l'exception de l'alopécie, du vitiligo et des valeurs biologiques définies comme critères d'inclusion. Les patients présentant une neuropathie de grade > 2 sont évalués au cas par cas après la consultation de l'investigateur coordonnateur. Les patients présentant une toxicité irréversible dont on peut raisonnablement estimer que le Durvalumab n'exacerbera pas, pourront être inclus uniquement après consultation de l'investigateur coordonnateur. <i>Note: Les patients peuvent avoir bénéficié d'une radiothérapie antérieure. Un délai minimum de 4 semaines est nécessaire entre la radiothérapie curative et le début du traitement ; ce délai est de 2 semaines en cas de radiothérapie à visée palliative ou analgésique.</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Tout traitement antérieur avec un inhibiteur de PD1 ou PD-L1, incluant le Durvalumab	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Patient présentant une lésion tumorale hémorragique ou à risque hémorragique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Patient ayant progressé durant les 6 mois suivant la date de début de la chimiothérapie précédente (patient hyperprogresseur).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Métastases cérébrales parenchymateuses ou tumeurs leptoméningées symptomatiques ou actives. Les patients ayant déjà reçu un traitement pour métastases cérébrales peuvent être inclus dans le projet si les évaluations radiologiques montrent qu'ils sont stables (2 examens d'imagerie réalisés au moins à 4 semaines d'intervalle ne montrant aucun signe de progression intracrânienne). En outre, tout symptôme neurologique apparu à la suite des métastases cérébrales ou de leur traitement doit être résolu ou stable, soit sans stéroïdes, soit avec une dose de stéroïdes ≤10mg/jour de prednisone ou équivalent et un traitement anticonvulsivant durant au moins 14 jours avant le début du traitement	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Maladie en cours ou antécédents / conditions médicales mentionnées ci-dessous :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE FRAIL-IMMUNE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 26/11/2021	Investigateur en charge du patient : ..... <b>PI : Dr Aurélie LAGRANGE</b> Mail : <a href="mailto:fghiringhelli@cgfl.fr">fghiringhelli@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	Arc : <b>Héritier KITUPA</b> Poste : 3784.

<input type="checkbox"/> Pathologie pulmonaire inflammatoire ou interstitielle <input type="checkbox"/> Maladie auto-immune ou inflammatoire documentée (incluant les maladies intestinales inflammatoires (e.g. maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), lupus érythémateux systémique, sarcoidose ou maladie de Wegener, granulomatoses avec polyangiite, maladie de Graves, polyarthrite rhumatoïde, hypophysite, uvéite, etc.) durant les 2 dernières années à l'exception de l'hypothyroïdie auto-immune avec une supplémentation stable de la dose d'hormones thyroïdiennes et les patients présentant un diabète de type I avec une dose stable d'insuline.  <i>Note : Les patients présentant une alopécie, un vitiligo, un psoriasis qui n'a pas nécessité un traitement systémique (durant les 2 dernières années), ou une affection cutanée chronique ne nécessitant pas de traitement systémique ne sont pas exclus. De même, les patients sans maladie active au cours des 5 dernières années et les patients atteints d'une maladie coeliaque contrôlée uniquement par un régime alimentaire ne sont pas exclus.</i> <b>Remarque Importante :</b> En cas d'antécédent de maladie inflammatoire digestive, l'absence de poussée inflammatoire doit être au préalable confirmée par un gastroentérologue avant instauration du traitement par paclitaxel.	
Moyenne de l'intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque (QTc) $\geq$ 470 ms à l'aide de la formule de Fredericia.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Cardiopathie cliniquement significative ou insuffisance cardiaque congestive de classe 2 ou plus de la classification NYHA (New York Heart Association). Les patients ne doivent pas présenter d'angor instable (symptômes d'angor au repos) ou un nouvel angor durant les 3 derniers mois ou d'infarctus du myocarde durant les 6 derniers mois.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Antécédents de déficience immunitaire primaire	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Greffe d'organe allogénique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'excipient des traitements de l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Toute pathologie intercurrente non contrôlée incluant mais ne se limitant pas à : o Infection active ou sous-jacente incluant la tuberculose (évaluation clinique incluant les antécédents cliniques, l'examen clinique et les résultats des examens radiologiques, le test de dépistage de la tuberculose conformément aux pratiques courantes locales), hépatite B (résultat positif de l'antigène de surface (HBsAg), hépatite C ou Virus de l'Immunodéficience Humaine (anticorps positifs VIH 1/2). Les patients ayant une infection antérieure ou actuelle par le VHB (défini par la présence d'anticorps anti noyau d'hépatite B [anti-HBc] et absence de HBsAg) sont éligibles. Les patients séropositifs pour	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE FRAIL-IMMUNE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 26/11/2021	Investigateur en charge du patient : ..... <b>PI : Dr Aurélie LAGRANGE</b> Mail : <a href="mailto:fgpiringhelli@cgfl.fr">fgpiringhelli@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	Arc : <b>Héritier KITUPA</b> Poste : 3784.

<p>l'hépatite C lors d'une recherche d'anticorps VHC peuvent être inclus si la réaction en chaîne de la polymérase est négative pour l'ARN VHC.</p> <p>o Ulcère gastrique ou gastrite en cours.  o Diathèses hémorragiques en cours incluant les patients présentant un risque hémorragique avéré.  o Affections gastro-intestinales graves et chroniques associées à des diarrhées</p> <p><input type="checkbox"/> Toute maladie psychiatrique / situation sociale pouvant limiter l'observance aux procédures de l'étude ou empêcher le patient de donner son consentement éclairé écrit.</p>	
<p>Utilisation antérieure ou actuelle, ou nécessité de prescrire les traitements ou réaliser les interventions non autorisés suivants :</p> <p><input type="checkbox"/> Toute chimiothérapie ou radiothérapie (irradiant plus de 30% de la moelle osseuse ou avec un champ de radiations large) simultanée et réalisée dans les 4 semaines suivant la première dose du médicament de l'étude (à l'exception de la radiothérapie palliative sur une lésion non-cible après discussion avec l'investigateur coordonnateur, immunothérapie, traitement anticancéreux biologique ou hormonal, autres que ceux cités dans le protocole.</p> <p><i>Note : L'utilisation simultanée d'un traitement hormonal pour des raisons non liées au cancer (e.g. traitement hormonal substitutif) est acceptable.</i></p> <p><input type="checkbox"/> Traitements immunosuppresseurs en cours ou pris durant les 14 jours précédant la première dose de Durvalumab, incluant mais ne se limitant pas aux corticostéroïdes systémiques à des doses excédant 10 mg/jour de prednisone ou équivalent, méthotrexate, azathioprine et les anti TNF-alpha.  L'utilisation des traitements immunosuppresseurs pour la prise en charge des EI liés au traitement de l'étude ou chez des patients ayant des allergies aux produits de contrastes est acceptable.</p> <p><i>Nota Bene:</i> Les stéroïdes en topique, inhalés ou intranasaux ainsi que les injections locales (par exemple injection intra articulaire) sont acceptables ainsi que les prémédications pour les réactions d'hypersensibilité (e.g., prémédication pour une tomodynamométrie).</p> <p><input type="checkbox"/> Phénytoïne prescrite à titre prophylactique  <input type="checkbox"/> Administration d'un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant la première administration du traitement de l'étude.</p> <p><i>Note : S'ils sont inclus, les patients ne doivent pas recevoir de vaccin vivant pendant toute la durée du traitement de l'étude et jusqu'à 30 jours après l'administration de la dernière dose.</i></p> <p><input type="checkbox"/> Inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP3A4.  <input type="checkbox"/> Chirurgie majeure (au jugement de l'investigateur) durant les 28 jours précédant la première administration du traitement expérimental.</p> <p><i>Note : La chirurgie locale palliative de lésions isolées est acceptable.</i></p>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Participation à un autre essai clinique portant sur un traitement expérimental Durant les 28 jours précédant la première administration du traitement de l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Femme enceinte ou allaitante.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE FRAIL-IMMUNE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 26/11/2021	Investigateur en charge du patient : ..... <b>PI : Dr Aurélie LAGRANGE</b> Mail : <a href="mailto:fghiringhelli@cgfl.fr">fghiringhelli@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	Arc : <b>Héritier KITUPA</b> Poste : 3784.

Les femmes en âge de procréer (cf. annexe 6) doivent avoir un test de grossesse sanguin négatif dans les 72 heures précédant le début du traitement. Un test urinaire positif doit être confirmé par un test de grossesse sanguin.	
--	--

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

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