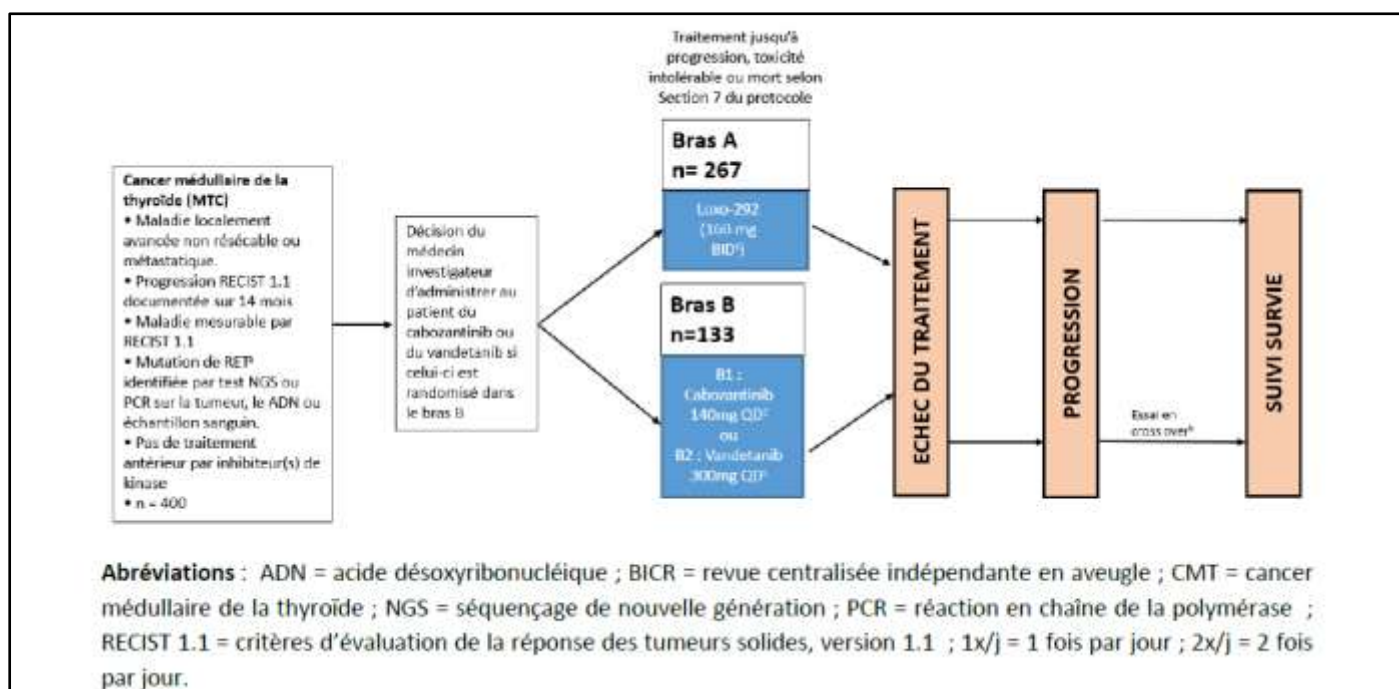
	CRITERES DE SELECTION ETUDE LIBRETTO-531 - J2G-MC-JZJB	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 10/03/2015	Investigateur en charge du patient : PI : Dr Sylvie ZANETTA Mail :szanetta@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste : 3434

« LIBRETTO-531 »


Essai de Phase 3, multicentrique, randomisé, en ouvert comparant le LOXO-292 au cabozantinib ou au vandetanib, en fonction du choix de l'investigateur, chez des patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde avancé, évolutif, porteur d'une mutation de RET et naïf de traitement par inhibiteurs de kinases




VALIDATION DES CRITERES DE SELECTION

Critères d'inclusion :

1. Âge acceptable pour fournir un consentement éclairé d'après la réglementation locale et d'au moins 18 ans (des patients dès l'âge de 12 ans pourront participer si les autorités de réglementation locales et le Comité de protection des personnes l'autorisent). a. Tous les patients âgés de 12 ans et plus, après avoir donné leur consentement / Représentant légalement désigné/ consentement écrit du participant.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
---	--

	CRITERES DE SELECTION ETUDE LIBRETTO-531 - J2G-MC-JZJB	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 10/03/2015	Investigateur en charge du patient : PI : Dr Sylvie ZANETTA Mail :szanetta@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste : 3434


2. CMT localement avancé et/ou métastatique, non résecable, confirmé par examen histologique et pas de traitement antérieur par inhibiteurs de kinases pour une maladie avancée/métastatique. Une radiothérapie ou un traitement systémique antérieur à caractère adjuvant pourrait être autorisé après consultation et avec l’approbation du CRS/CRP de Lilly.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3. Progression radiographique mesurable de la maladie à la sélection par rapport à un cliché pris dans les 14 mois précédents d’après les critères RECIST 1.1 évalués par BICR.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4. Détection d’une altération du gène RET dans un échantillon d’ADN de la tumeur ou des cellules germinales ou de sang, comme décrit à l’Annexe 6. Le résultat de l’analyse des altérations du gène RET doit provenir d’un laboratoire possédant une certification conforme aux exigences des CLIA, de l’ISO/du CPP ou du CAP, ou une certification équivalente. Pour les laboratoires dont la certification susmentionnée n’est pas clairement démontrée, Lilly doit être contactée pour discuter les résultats du test afin de déterminer l’admissibilité. Dans tous les cas, un rapport de pathologie moléculaire expurgé ou d’autres rapports décrivant l’analyse des altérations du gène RET (et autres) dans la tumeur et/ou les cellules germinales doivent être soumis à Lilly ou à son délégué pendant/avant la détermination de l’admissibilité.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
5. Indice de performance ECOG compris entre 0 et 2.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
6. Capacité à avaler les gélules et à se soumettre au traitement, à la surveillance de laboratoire et aux visites requises au centre pour toute la durée de la participation à l’étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
7. Les patients doivent avoir cessé tout traitement antérieur, comme indiqué ci-dessous, et s’être complètement rétablis. Consulter le CRP/CRS de Lilly afin de connaître le délai à respecter avant la première dose du traitement à l’étude pour les traitements non mentionnés dans la partie 5.1 du protocole.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8. Fonctions organiques adéquates d’après les critères définis dans la partie 5.1 du protocole : <ul style="list-style-type: none"> • Neutrophiles <input type="checkbox"/> $1.5 \times 10^9/L$ • Plaquettes <input type="checkbox"/> $100 \times 10^9/L$ • Hémoglobine <input type="checkbox"/> $9g/dL$ • Bilirubine totale $\leq 1.5xULN$ ou $<3xULN$ si syndrome de Gilbert • ALAT et ASAT $\leq 2.5xULN$ ou $\leq 5xULN$ si tumeur hépatique • Clairance créatinine <input type="checkbox"/> $30 mL/min$ 	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
9. Les patients doivent avoir des taux sériques normaux de potassium, calcium et magnésium (la prise de suppléments est autorisée).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
10. Les hommes ayant des partenaires en âge de procréer et les femmes en âge de procréer doivent accepter d’utiliser un moyen de contraception hautement efficace (p. ex., dispositif intra-utérin [DIU], pilule contraceptive ou méthode barrière) pendant le traitement par le médicament à l’étude et pendant 6 mois après la dernière dose du médicament à l’étude. Si un préservatif est utilisé en tant que contraceptif barrière, un agent spermicide doit être ajouté pour assurer une contraception à double barrière. Cf. annexe 3 du protocole.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION ETUDE LIBRETTO-531 - J2G-MC-JZJB	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 10/03/2015	Investigateur en charge du patient : PI : Dr Sylvie ZANETTA Mail :szanetta@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste : 3434

<p>Remarque : à moins que la réglementation locale l'interdise, les femmes en âge de procréer qui sont abstinentes (s'il s'agit d'une abstinence totale constituant leur mode de vie privilégié et habituel) ou ont une relation avec une personne du même sexe (dans le cadre de leur mode de vie privilégié et habituel) doivent accepter de rester abstinentes ou de poursuivre cette relation avec une personne du même sexe, en évitant tout rapport sexuel avec des hommes, à moins qu'elles acceptent d'utiliser une méthode contraceptive connue pour être hautement efficace. L'abstinence périodique (p. ex., méthode du calendrier, de l'ovulation, symptothermique ou post-ovulation), la déclaration d'abstinence uniquement pour la durée d'un essai et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptables.</p>	
11. Les femmes en âge de procréer doivent avoir présenté un test de grossesse négatif (sanguin ou urinaire, en accord avec la réglementation locale) documenté dans les 24 heures qui précèdent le début du traitement par le médicament à l'étude et ne doivent pas allaiter durant le traitement et pendant 4 mois au moins après la dernière dose de médicament à l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
12. Capacité à fournir un consentement/assentiment éclairé écrit comme décrit à l'Annexe 1, ce qui suppose de respecter les exigences et restrictions répertoriées dans le formulaire de consentement éclairé et le présent protocole.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Critères de non inclusion :

13. Identification d'un autre driver oncogénique validé associé au CMT susceptible de causer une résistance au traitement par LOXO-292. Les mutations du gène RAS et les fusions du gène ALK en sont deux exemples.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
14. Métastases symptomatiques dans le SNC, carcinomatose leptoméningée ou compression de la moelle épinière non traitée. Pour être admissibles, les patients doivent être stables sur le plan neurologique et ne pas avoir augmenté la dose de stéroïdes dans les 14 jours précédant la première dose du traitement à l'étude ni s'être soumis à une irradiation ou une chirurgie du SNC dans les 28 jours qui précèdent (14 jours en cas de radiochirurgie stéréotaxique [RCS]).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
15. Maladie cardiovasculaire active cliniquement significative, antécédents d'infarctus du myocarde dans les 6 mois qui précèdent le début programmé du traitement à l'étude, antécédents de torsade de pointes, ou prolongation de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque selon la formule de Fridericia (QTcF) > 470 ms lors de plus d'un ECG obtenu pendant la sélection. La correction d'une prolongation du QTcF d'origine médicamenteuse suspectée peut être tentée à la discrétion de l'investigateur si cela ne pose pas de risque clinique. Les patients qui sont randomisés dans le bras témoin recevant du vandetanib ne sont pas admissibles si le QTcF est > 450 ms.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<p>Remarque : les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque implantable peuvent être inclus dans l'étude sans satisfaire le critère relatif au QTc en raison d'une mesure non évaluable.</p>	
16. Infection bactérienne, virale ou fongique systémique active non contrôlée ou maladie intercurrente grave, comme une hypertension ou un diabète, malgré un traitement optimal (le dépistage d'affections chroniques n'est pas requis).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non


	CRITERES DE SELECTION ETUDE LIBRETTO-531 - J2G-MC-JZJB	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 10/03/2015	Investigateur en charge du patient : PI : Dr Sylvie ZANETTA Mail : szanetta@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste : 3434

17. Syndrome de malabsorption actif cliniquement significatif ou autre maladie risquant d'affecter l'absorption gastro-intestinale du médicament à l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
18. Hyperthyroïdie ou hypothyroïdie symptomatique non contrôlée.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
19. Hypercalcémie ou hypocalcémie symptomatique non contrôlée.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
20. Hémorragie active ou risque significatif d'hémorragie.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
21. Autre cancer, à moins qu'il s'agisse d'un cancer de la peau non-mélanome, d'un carcinome in situ du col de l'utérus ou d'un cancer diagnostiqué ≥ 2 ans auparavant qui est actuellement inactif. Les patients recevant une hormonothérapie adjuvante pour un cancer du sein ou de la prostate sont admissibles s'ils ne présentent pas de signes de la maladie.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
22. Traitement systémique antérieur par inhibiteurs de kinases.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
23. Besoin d'une utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 (se reporter à l'Annexe 7).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
24. Besoin d'un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
25. Prise d'un traitement concomitant connu pour causer une prolongation du QTc (se reporter à l'Annexe 7).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
26. Participation à une étude clinique portant sur un produit expérimental dans les 30 jours qui précèdent (4 mois pour les études conduites au Japon ; 3 mois pour les études conduites au Royaume-Uni). Si la demi-vie du produit expérimental antérieur est prolongée, 5 demi-vies ou 30 jours (4 mois pour les études conduites au Japon ; 3 mois pour les études conduites Royaume-Uni) (en appliquant la période la plus longue) doivent s'être écoulés. Des exceptions seront envisagées au cas par cas par le CRP/CRS de Lilly.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
27. Espérance de vie ≤ 3 mois	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
28. Hypersensibilité connue à l'un des excipients soit du cabozantinib soit du vandetanib. Un passage au LOXO-292 sera autorisé uniquement en cas de progression radiographique de la maladie confirmée par BICR. Pour que les participants puissent recevoir le traitement croisé par LOXO-292, ils doivent remplir les critères ci-dessous.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Date : _____

Signature de l'investigateur : _____

Critères d'admissibilité pour le traitement croisé par LOXO-292 :

	CRITERES DE SELECTION ETUDE LIBRETTO-531 - J2G-MC-JZJB	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 10/03/2015	Investigateur en charge du patient : PI : Dr Sylvie ZANETTA Mail :szanetta@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste : 3434

a. . Progression radiographique de la maladie selon les critères RECIST 1.1 évalués par BICR.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
b. Volonté et capacité à fournir un consentement éclairé écrit pour le traitement croisé.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
c. Fonctions hématologique, hépatique et rénale adéquates selon les critères susmentionnés pour l’admissibilité initiale.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
d. Résolution ou diminution jusqu’au grade 1 de toutes les toxicités attribuées au cabozantinib ou au vandetanib.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
e. Préservation d’un indice de performance ECOG de 0 à 2.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
f. Arrêt du traitement par cabozantinib ou vandetanib, sans qu’un autre traitement systémique ait été administré depuis.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
g. Le traitement croisé peut être envisagé chez les patients qui : <ul style="list-style-type: none"> - - remplissent les critères susmentionnés et - - peuvent commencer le traitement par LOXO-292 dans les 42 jours qui suivent la confirmation de la progression par BICR. Des exceptions peuvent être faites au cas par cas après approbation du promoteur. Les patients qui peuvent recevoir le traitement croisé ne doivent pas : <ul style="list-style-type: none"> - - passer V801 à la fin de leur traitement initial, mais prendre part à V201 et/ou V300 avant de commencer à prendre le LOXO-292 (Section 1.3, SoA). V201 permettra de recueillir des données - - de sécurité post-traitement pour les patients des bras B qui ne passeront pas dans le bras recevant du LOXO-292 dans les 30 jours (\pm 7 jours) qui suivent la dernière dose du traitement à l’étude ; - - commencer à prendre du LOXO-292 dans les 21 jours qui suivent la dernière dose du traitement à l’étude. 	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Date : _____

Signature de l’investigateur : _____