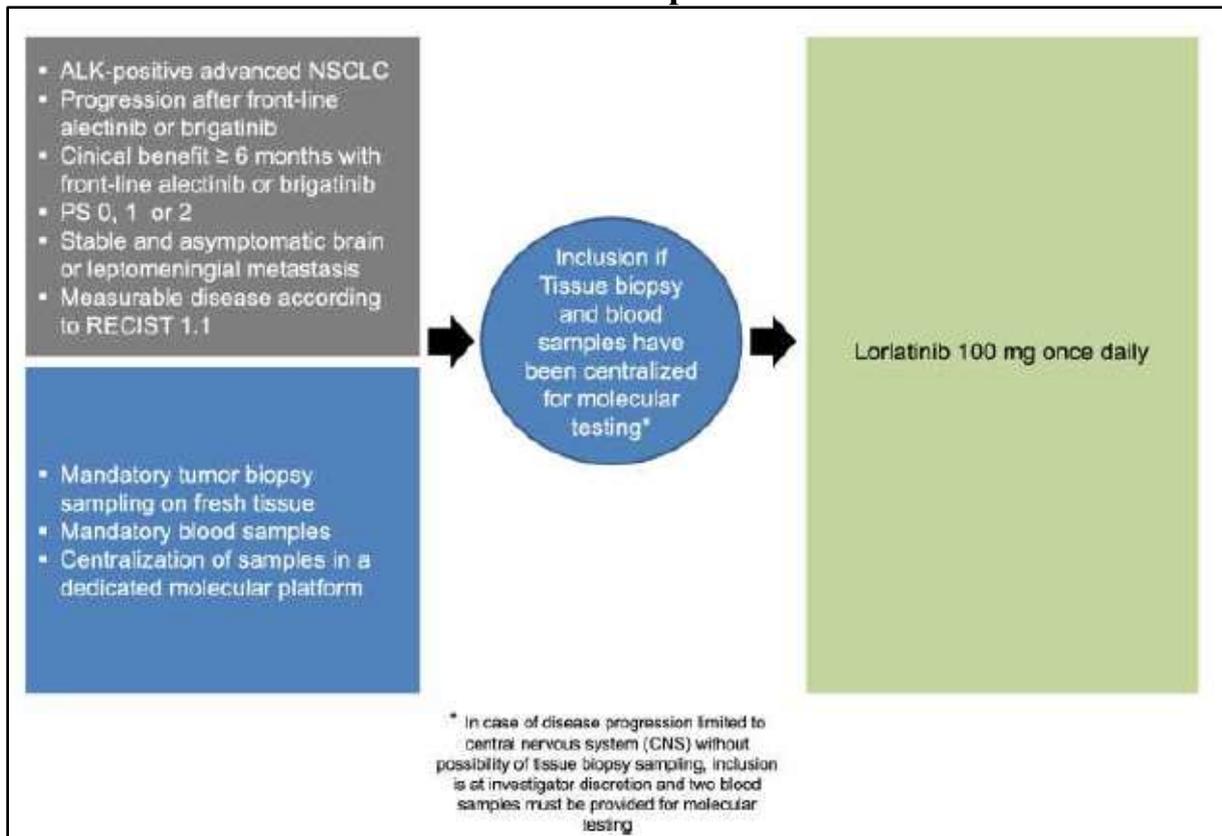


	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE IFCT ORAKLE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 25/10/2021	Investigateur en charge du patient : ..... PI : <b>Dr Laure FAVIER</b> Mail : <a href="mailto:lfavier@cgfl.fr">lfavier@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : <b>Anais BOTTE</b> Poste : 3466

« ORAKLE »

**Etude de phase II mono-bras, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance du lorlatinib en monothérapie après échec en 1ère ligne de traitement d'un inhibiteur d'ALK de 2ème génération chez des patients présentant un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de stade avancé ALK positif**



	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE IFCT ORAKLE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 25/10/2021	Investigateur en charge du patient : ..... PI : <b>Dr Laure FAVIER</b> Mail : <a href="mailto:lfavier@cgfl.fr">lfavier@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : <b>Anais BOTTE</b> Poste : 3466

## VALIDATION DES CRITERES DE SELECTION

### Critères d'inclusion :

1. Consentement éclairé, écrit et signé : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients doivent avoir signé et daté le formulaire de consentement éclairé écrit approuvé par le comité d'éthique en accord avec le cadre juridique et institutionnel. Il doit avoir été signé avant que des procédures liées au protocole et ne faisant pas partie de la prise en charge normale des patients soient réalisées.</li> <li>• Les patients doivent être disposés et capables de respecter le calendrier des visites, du traitement et des analyses de laboratoire.</li> </ul>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2. Patient présentant un CBNPC confirmé histologiquement ou cytologiquement, localement avancé non éligible à un traitement local ou métastatique (stade IIIB, IIIC ou IV selon la 8ème classification TNM, UICC 2015) porteur d'un réarrangement ALK déterminé par la plateforme de biologie moléculaire de l'investigateur. Les testing par FISH, immunohistochimie, NGS ou séquençage de l'ARN sont acceptés.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3. Critères concernant le statut de la maladie : progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1 après une 1ère ligne par alectinib ou brigatinib. Une chimiothérapie prescrite pour le traitement de la maladie métastatique n'est pas autorisée	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4. Critères concernant la tumeur : tous les patients doivent avoir au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1. De plus, les patients présentant des métastases du système nerveux central asymptomatique et stable neurologiquement (ce qui inclut les patients contrôlés par une dose stable ou décroissante de corticoïdes dans la semaine précédant l'entrée dans l'étude) seront éligibles. Les métastases cérébrales peuvent avoir été nouvellement diagnostiquées au moment de la rechute sous alectinib ou brigatinib ou être évolutives après une chirurgie, une radiothérapie cérébrale in toto ou une radio-chirurgie stéréotaxique (voir les critères d'exclusion pour le délai requis entre la fin de la radiothérapie et le début de l'étude). Les patients présentant des métastases leptoméningées ou une méningite carcinomateuse seront éligibles si elles sont visibles sur l'IRM ou s'il existe une cytologie positive du liquide céphalo-rachidien à l'inclusion et qu'elles sont asymptomatiques et stable neurologiquement (y compris les patients contrôlés par une dose stable ou décroissante de corticoïdes dans la semaine précédant l'entrée dans l'étude).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE IFCT ORAKLE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 25/10/2021	Investigateur en charge du patient : ..... PI : <b>Dr Laure FAVIER</b> Mail : <a href="mailto:lfavier@cgfl.fr">lfavier@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : <b>Anais BOTTE</b> Poste : 3466

5. Critères sur les échantillons tumoraux : Un échantillon de biopsie tumorale à la progression après 1ère ligne est obligatoire (bloc FFPE requis). La biopsie doit être exploitable pour les analyses moléculaires. Si la biopsie tumorale n'est pas exploitable, l'inclusion sera autorisée si deux échantillons de sang sont fournis pour analyse de l'ADN tumoral circulant. Le promoteur vérifiera à posteriori l'exploitabilité de la biopsie tumorale fournie et enquêtera sur l'impossibilité d'effectuer ou de répéter le prélèvement d'échantillons de tissu tumoral.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
6. Age $\geq$ 18 ans.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
7. Espérance de vie d'au moins 12 semaines selon l'investigateur.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) $\leq$ 2	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
9. Fonction médullaire adéquate : • Neutrophiles $\geq$ 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L; • Plaquettes $\geq$ 100 x 10 <sup>9</sup> /L; • Hémoglobine $\geq$ 9 g/dL.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
10. Fonction pancréatique adéquate : • Lipase sérique $\leq$ 1.5 x LNS (La Normale Supérieure).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
11. Fonction rénale adéquate : • Créatinine sérique $\leq$ 1.5 x LNS ou clairance de la créatinine $\geq$ 60 mL/min calculée en utilisant la méthode habituelle du centre.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
12. Fonction hépatique adéquate : • Bilirubine totale sérique $\leq$ 1.5 x LNS ; • ASAT et ALAT $\leq$ 2.5 x LNS ; $\leq$ 5.0 x LNS si métastases hépatiques.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
13. Les participants doivent avoir récupéré des toxicités du traitement précédant à un grade CTCAE $\leq$ 1 (les patients ayant présenté une pneumopathie interstitielle doivent avoir récupéré complètement) à l'exception des événements indésirables qui selon l'investigateur ne constitue pas un risque pour le patient.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
14. Les participants doivent avoir récupéré des effets de toute chirurgie majeure ou blessure traumatique significative au moins 35 jours avant la 1ère dose de lorlatinib.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
15. Les femmes susceptibles de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif pendant la période de screening. Une patiente est considérée comme susceptible de procréer si, selon l'investigateur, elle est biologique capable d'avoir un enfant et est sexuellement active. De plus, toutes les femmes susceptibles de procréer doivent fournir un accord pour rester abstinentes ou utiliser deux méthodes de contraception adéquates incluant au moins une méthode avec un taux d'échec de	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE IFCT ORAKLE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 25/10/2021	Investigateur en charge du patient : ..... PI : <b>Dr Laure FAVIER</b> Mail : <a href="mailto:lfavier@cgfl.fr">lfavier@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : <b>Anais BOTTE</b> Poste : 3466

moins de 1% par an, pendant la période de traitement et pour au moins 90 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.	
16. Pour les hommes : accord pour rester abstinent ou utiliser une méthode de contraception efficace (ex : préservatif) pendant la durée du traitement et au moins 14 semaines après la dernière dose du traitement à l'étude et accord pour s'abstenir de donner du sperme pendant cette même période.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
17. Preuve de consentement éclairé daté et signé personnellement indiquant que le patient a été informé de tous les aspects de l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
18. Volonté et capacité à se conformer aux visites de l'étude, au plan de traitement, aux analyses de laboratoire et autres procédures	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
19. Le participant doit être couvert par un régime national d'assurance maladie..	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
20. Période de washout : si progression sous TKI-ALK : 7 jours à partir de la dernière dose de traitement. Cette période peut être raccourcie à 2 jours à la discrétion de l'investigateur.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

### **Critères de non inclusion :**

1. Patient ayant présenté une progression de la maladie dans les 6 premiers mois de traitement avec l'alectinib ou le brigatinib en 1ère ligne.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2. Patients présentant une progression après une 1ère ligne par brigatinib ou alectinib limité au système nerveux central ou à un seul site (oligométastase) et éligible à un traitement ablatif local (chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3. Transdifférenciation en carcinome pulmonaire à petites cellules.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4. Compression médullaire sauf si la douleur est bien contrôlée par le traitement et s'il y a une stabilisation ou un rétablissement de la fonction neurologique pendant les 4 semaines précédant l'entrée dans l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
5. Patients présentant des métastases leptoméningées ou du système nerveux central symptomatiques et neurologiquement instables (ce qui inclut les patients pour lesquels des doses croissantes de corticoïdes sont nécessaires pour contrôler les symptômes neurologiques dans la semaine	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE IFCT ORAKLE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 25/10/2021	Investigateur en charge du patient : ..... PI : <b>Dr Laure FAVIER</b> Mail : <a href="mailto:lfavier@cgfl.fr">lfavier@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : <b>Anais BOTTE</b> Poste : 3466

précédant le J0 de la phase de screening et pendant la phase de screening).	
6. Chirurgie majeure dans les 35 jours précédant l'entrée dans l'étude. Les procédures chirurgicales mineures (par exemple pose d'une chambre implantable, médiastinoscopie, procédure chirurgicale pour re-biopsie) ne sont pas exclues mais un délai suffisant doit s'être écoulé pour la cicatrisation de la plaie à la discrétion de l'investigateur.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
7. Radiothérapie dans les 2 semaines précédant l'entrée dans l'étude, à l'exception de la radiothérapie palliative pour soulager des douleurs osseuses. La radiothérapie palliative ( $\leq 15$ fractions) doit être terminée au moins 48 heures avant l'entrée dans l'étude. La radiothérapie cérébrale stéréotaxique ou sur un petit champ doit être terminée au moins 2 semaines avant l'entrée dans l'étude. La radiothérapie cérébrale in toto doit être terminée au moins 4 semaines avant l'entrée dans l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8. Traitement antérieur avec un anticorps ou un médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation des lymphocytes T ou les points de contrôles immunitaires incluant mais non limité à anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, anti-CTLA-4.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
9. Infection bactérienne, fongique ou virale active et cliniquement significative incluant l'hépatite B (VHB), l'hépatite C (VHC), Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) connu ou maladie liée au syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
10. Maladie cardiovasculaire cliniquement significative (active ou < 3 mois avant l'inclusion) : accident vasculaire cérébrale, infarctus du myocarde, angor instable, insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA $\geq$ II), bloc auriculo-ventriculaire de 2ème ou 3ème degré (sauf si stimulé) ou tout bloc auriculo-ventriculaire avec un intervalle P-R > 220 msec.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
11. Troubles du rythme cardiaque en cours de grade CTCAE $\geq$ 2, fibrillation auriculaire non contrôlée quel que soit le grade, bradycardie définie comme < 50 BPM (sauf si le patient est par ailleurs en bonne santé comme les coureurs de longue distance, patients sportifs...), ECG à lecture automatique avec QTc > 470 msec ou syndrome du QT long congénital.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
12. Patients présentant des caractéristiques prédisposant à la pancréatite aiguë selon le jugement de l'investigateur (par exemple hyperglycémie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE IFCT ORAKLE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 25/10/2021	Investigateur en charge du patient : ..... PI : <b>Dr Laure FAVIER</b> Mail : <a href="mailto:lfavier@cgfl.fr">lfavier@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : <b>Anais BOTTE</b> Poste : 3466

non contrôlée, pathologie biliaire en cours, alcoolisme [plus de 4 verres par jour ou 14 verres par semaine, 1 verre est définie comme une boisson alcoolisée contenant environ 14 grammes d'alcool pur, par exemple, 360 mL de bière ou 150 mL de vin] au cours du dernier mois.	
13. Antécédents de fibrose pulmonaire interstitielle ou de pneumopathie interstitielle diffuse, ou bilatérale ou de grade 3 ou 4. Les patients ayant des antécédents de pneumopathie radique ne sont pas exclus.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
14. Autres troubles médicaux ou psychiatriques aigus ou chroniques graves, y compris les idées ou comportements suicidaires récents (au cours de la dernière année) ou actifs, ou une anomalie du bilan biologique qui peut accroître le risque associé à la participation à l'étude ou à l'administration du produit expérimental ou nuire à l'interprétation des résultats de l'étude et, de l'avis de l'investigateur, rendrait le patient inapte à participer à l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
15. Preuve de cancer actif (autre que le CBNPC actuel, cancer de la peau non mélanome, cancer du col in situ, cancer de la thyroïde papillaire, carcinome canalaire in situ du sein ou cancer de la prostate localisé et présumé guéri) au cours des trois dernières années.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
16. Maladie gastro-intestinale inflammatoire active, diarrhée chronique, maladie diverticulaire symptomatique ou résection gastrique antérieure ou anneau gastrique.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
17. Utilisation actuelle ou prévu d'aliments ou de drogues interdits (voir le chapitre 8.8.1 du protocole pour plus de détails).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
18. Patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche anormale (FEVG) par échocardiogramme ou MUGA selon les limites inférieures du centre.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
19. Patientes allaitantes (y compris les patientes qui ont l'intention d'interrompre l'allaitement).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

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

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