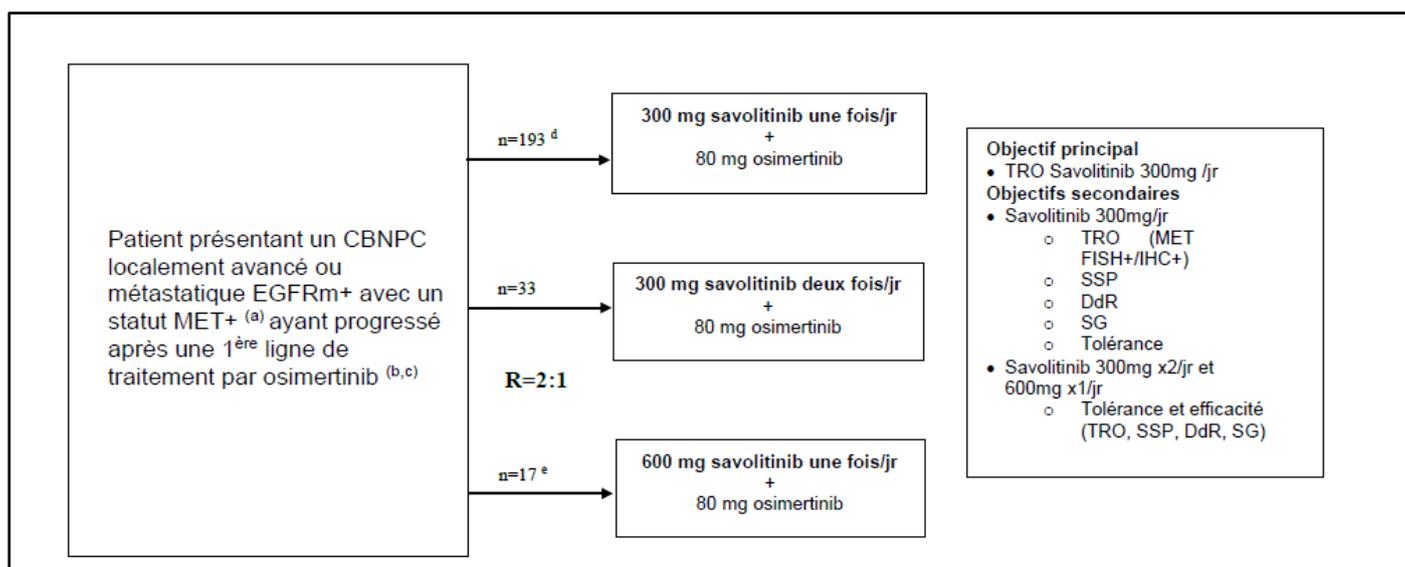


	CRITERES DE SELECTION ETUDE SAVANNAH AZ D5084C00007	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 24/10/2021	Investigateur en charge du patient : PI : Dr Aurélie LAGRANGE Mail : alagrange@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste : 3484

« SAVANNAH »

Étude de phase II évaluant l'efficacité de l'OSIMERTINIB en association au SAVOLITINIB chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, avec mutation de l'EGFR et amplification de MET, ayant progressé après traitement par OSIMERTINIB



VALIDATION DES CRITERES DE SELECTION

Critères d'inclusion :

1) Capacité à fournir un consentement éclairé signé, qui inclut le respect des exigences et restrictions présentées dans le formulaire d'information et dans le présent protocole.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
2) Fourniture du consentement éclairé, écrit, daté et signé avant toute activité obligatoire spécifique à l'étude (examens, prélèvements ou analyses). Le processus d'obtention du consentement éclairé est décrit dans l'Annexe A.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
3) Âge \geq 18 ans au moment de la signature du formulaire de consentement (âge \geq 20 ans au Japon). Patients de tout sexe.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON

	CRITERES DE SELECTION ETUDE SAVANNAH AZ D5084C00007	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 24/10/2021	Investigateur en charge du patient : PI : Dr Aurélie LAGRANGE Mail : alagrange@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste : 3484

4) CBNPC localement avancé ou métastatique, EGFRm+ histologiquement ou cytologiquement confirmé, porteur d'une mutation de l'EGFR connue pour être associée à une sensibilité aux ITK- EGFR (délétion de l'exon 19 et/ou L858R), ne pouvant pas bénéficier d'un traitement curatif.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
5) Progression de la maladie, radiologiquement documentée, après un traitement par osimertinib (l'osimertinib n'a pas besoin d'être le traitement le plus récent).	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
6) Amplification/forte expression de MET d'après l'analyse FISH (centralisée), IHC (centralisée) ou NGS (locale) sur le tissu tumoral recueilli après la progression de la maladie sous traitement antérieur par osimertinib. Remarque : La fourniture de ce tissu tumoral est obligatoire pour tous les patients, y compris les patients dont le tissu tumoral a fait l'objet d'une analyse NGS locale, pour confirmer le statut MET+ pour l'évaluation d'éligibilité. L'analyse NGS locale doit être effectuée par un laboratoire certifié CLIA (pour les centres aux États-Unis) ou un laboratoire accrédité (pour les centres en dehors des États-Unis) et préapprouvé par le promoteur.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
7) Disponibilité d'un échantillon tissulaire issu d'une biopsie pour l'analyse MET ou acceptation de recueil de tissu supplémentaire pour une analyse centralisée répondant aux exigences suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ↳ Obtention de l'échantillon tissulaire après la progression sous traitement antérieur par osimertinib ↳ Obtention de l'échantillon tissulaire dans les 2 ans suivant la présentation pour l'analyse MET ↳ Échantillon tissulaire suffisant pour répondre à l'exigence relative à la quantité minimale de tissu définie dans le manuel de laboratoire. 	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
8) Présence d'au moins 1 lésion, non irradiée précédemment et n'ayant pas fait l'objet d'une biopsie pendant la période de sélection, pouvant être mesurée précisément initialement comme ≥ 10 mm au niveau du diamètre le plus long (sauf les ganglions lymphatiques qui doivent avoir un axe court ≥ 15 mm) par tomographie par ordinateur (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM), qui sont appropriées pour des mesures répétées exactes. S'il n'existe qu'une seule lésion mesurable, elle peut être utilisée tant que les examens d'imagerie initiaux sont effectués au moins 14 jours après la biopsie de sélection.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON

	CRITERES DE SELECTION ETUDE SAVANNAH AZ D5084C00007	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 24/10/2021	Investigateur en charge du patient : PI : Dr Aurélie LAGRANGE Mail : alagrange@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste : 3484

9) Administration antérieure d'au moins une ligne et au maximum 3 lignes de traitement (y compris le traitement à l'étude) dans le contexte localement avancé/métastatique. <ul style="list-style-type: none"> • Au maximum une ligne de chimiothérapie antérieure est acceptable. • Une chimiothérapie incluant un agent anti-PD-1 ou anti-PD-L1 est acceptable, à condition qu'il ne s'agisse pas de la ligne de traitement la plus récente. • Au maximum 2 lignes de traitement antérieur contenant un ITK EGFR sont acceptables 	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
10) Fonction hématologique appropriée , définie de la façon suivante : <ul style="list-style-type: none"> ↪ Numération absolue des neutrophiles $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$ ↪ Hémoglobine $\geq 9\ \text{g/dl}$ (sans transfusion sanguine au cours des 2 semaines précédentes) ↪ Plaquettes $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (sans transfusion sanguine au cours des 10 jours précédents). 	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
11) Fonction hépatique appropriée , définie de la façon suivante : <ul style="list-style-type: none"> ↪ Taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT) $\leq 2,5\ \text{x}$ limite supérieure de la normale (LSN) avec bilirubine totale \leq LSN OU ↪ Bilirubine totale $>$ LSN à $\leq 1,5\ \text{x}$ LSN avec taux d'ALAT et d'ASAT \leq LSN. 	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
12) Fonction rénale appropriée définie comme <ul style="list-style-type: none"> ↪ Créatininémie $<$ 1,5 fois la LSN OU ↪ Taux de filtration glomérulaire $\geq 50\ \text{ml/min}$, évalué selon la méthode standard du centre (par ex, formules de Cockcroft-Gault, MDRD [Modification of Diet in Renal Disease] ou CKD-EPI [Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration], clairance de l'EDTA [acide éthylènediaminotétracétique] ou recueil des urines de 24 heures). La confirmation de la clairance de la créatinine n'est exigée que lorsque le taux de créatinine est $>$ 1,5 fois la LSN. 	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
13) Bilan de coagulation approprié , défini de la façon suivante : <ul style="list-style-type: none"> ↪ INR (International Normalisation Ratio, rapport international normalisé) $<$ 1,5 x LSN et temps de céphaline activé $<$ 1,5 x LSN sauf si les patients reçoivent un traitement anticoagulant qui interfère sur ces paramètres. L'utilisation de warfarine n'est pas autorisée dans cette étude mais l'héparine de bas poids moléculaire est autorisée. (se reporter à la section 6.5) 	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
14) Les patients présentant un thrombus tumoral ou une thrombose veineuse profonde (TVP) connus sont éligibles s'ils sont cliniquement stables sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM) depuis ≥ 2 semaines.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
15) Indice de performances ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) /OMS (Organisation Mondiale de la Santé) à 0 ou 1 , sans détérioration par rapport aux 2 semaines précédentes et espérance de vie minimum de 12 semaines.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
16) Capacité à avaler et garder les médicaments par voie orale.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON

	CRITERES DE SELECTION ETUDE SAVANNAH AZ D5084C00007	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 24/10/2021	Investigateur en charge du patient : PI : Dr Aurélie LAGRANGE Mail : alagrange@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste : 3484

17) Volonté et capacité de respecter les activités de l'étude et de suivi.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
18) Pour les femmes : utilisation de moyens de contraception hautement efficaces (se reporter à la Section 5.3.2) et test de grossesse négatif avant le début du traitement pour les femmes en âge de procréer, ou présence d'un des critères suivants à la sélection : <ul style="list-style-type: none"> ↪ Ménopause avérée, définie comme un âge supérieur à 50 ans et une aménorrhée depuis au moins 12 mois après l'arrêt de tous les traitements hormonaux exogènes éventuels ↪ Les femmes âgées de moins de 50 ans seront considérées comme ménopausées si elles ont été aménorrhéiques pendant au moins 12 mois après l'arrêt de tous les traitements hormonaux exogènes éventuels et qu'elles présentent des taux de LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculostimulante) conformes aux normes locales de la ménopause ↪ Documentation d'une stérilisation chirurgicale irréversible par hystérectomie, ovariectomie bilatérale ou salpingectomie bilatérale mais pas par ligature des trompes. 	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
19) Les patients dont les partenaires féminines sont en âge de procréer devront utiliser des préservatifs pendant l'étude et pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement à l'étude. Les patients devront éviter de donner leur sperme depuis le début du traitement à l'étude jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement à l'étude.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON

Critères de non inclusion

Les patients ne devront pas être inclus dans l'étude si un des critères d'exclusion suivants est présent :

1. Toxicités non résolues dues à un traitement antérieur, de grade supérieur au Grade 1 des critères communs de terminologie des événements indésirables (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) à l'instauration du traitement à l'étude, à l'exception de l'alopécie et d'une neuropathie de Grade 2 liée à un traitement antérieur à base de platine.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
2. D'après l'évaluation de l'investigateur, pathologie gastro-intestinale active ou autre maladie susceptible d'interférer significativement sur l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion du traitement oral (par exemple, atteinte ulcéreuse, nausées non contrôlées, vomissements, diarrhée de Grade ≥ 2 , syndrome de malabsorption ou antécédents de résection intestinale significative).	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
3. Présence d'une des pathologies cardiaques suivantes ou au cours des 6 derniers mois : <ul style="list-style-type: none"> ↪ Angor instable ↪ Insuffisance cardiaque congestive (New York Heart Association [NYHA] ≥ Grade 2) ↪ Infarctus aigu du myocarde ↪ Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ↪ Hypertension artérielle non contrôlée (PA ≥ 150/95 mmHg malgré un traitement médical) 	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON

	CRITERES DE SELECTION ETUDE SAVANNAH AZ D5084C00007	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 24/10/2021	Investigateur en charge du patient : PI : Dr Aurélie LAGRANGE Mail : alagrange@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste : 3484

<ul style="list-style-type: none"> ↪ Intervalle QT corrigé moyen de repos (QTc) > 470 msec pour les femmes et > 450 msec pour les hommes à la sélection, obtenu à partir de 3 ECG en utilisant la valeur QTc dérivée des mesures effectuées par l'appareil ECG à la sélection. ↪ Tout facteur susceptible d'augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc ou le risque d'événements arythmiques comme une insuffisance cardiaque, une hypokaliémie chronique ne pouvant pas être corrigée par des compléments, un syndrome du QT long congénital ou familial, des antécédents familiaux de mort subite inexpliquée à moins de 40 ans chez des parents du premier degré ou tout traitement concomitant connu pour allonger l'intervalle QT et provoquer des torsades de pointes. ↪ Toute anomalie cliniquement importante du rythme, de la conduction ou de la morphologie des ECG de repos, par exemple : bloc de branche gauche complet, bloc cardiaque du troisième degré, bloc cardiaque du deuxième degré, intervalle PR > 250 msec. ↪ Syndrome coronaire aigu 	
4. Radiothérapie à champ large (y compris radioisotopes thérapeutiques tels que strontium 89) administrée ≤ 28 jours ou radiothérapie à champ réduit à des fins palliatives administrée ≤ 7 jours avant l'instauration du traitement à l'étude ou absence de récupération des effets indésirables de ce traitement.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
5. Intervention chirurgicale majeure ≤ 28 jours précédant l'instauration du traitement à l'étude ou intervention chirurgicale mineure ≤ 7 jours. Aucun temps d'attente n'est nécessaire après la pose d'une chambre implantable.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
6. D'après l'évaluation de l'investigateur, tout signe de maladie systémique sévère ou non contrôlée, y compris une greffe rénale, une diathèse hémorragique active ou une hypertension artérielle non contrôlée, rendant indésirable la participation à l'étude pour le/la patient(e) ou susceptible de compromettre le respect du protocole.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
7. Présence d'une hépatite B active (résultat positif pour l'antigène de surface du VHB [AgHBs])) ou d'une hépatite C active (VHC). Les patients ayant des antécédents d'infection par VHB résolue sont éligibles si : <ul style="list-style-type: none"> ↪ résultat négatif à la recherche d'AgHBs et résultat positif pour l'anticorps anti-noyau central du virus de l'hépatite B [anti-HBc] ou ↪ résultat positif pour l'AgHBs mais pendant > 6 mois présence de transaminases normales et de taux d'ADN du VHB compris entre 0 et 2000 UI/ml (statut de porteur inactif) et volonté de commencer et maintenir un traitement antiviral pendant au moins toute la durée de l'étude ↪ Taux d'ADN du VHB > 2 000 UI/ml mais sous traitement antiviral à visée prophylactique depuis les 3 mois précédents et maintien du traitement antiviral pendant toute l'étude ↪ Les patients ayant des résultats positifs pour la présence d'anticorps anti-virus de l'hépatite C (VHC) sont éligibles uniquement si l'amplification en chaîne par polymérase ne met pas en évidence d'acide ribonucléique (ARN) du VHC. 	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON

	CRITERES DE SELECTION ETUDE SAVANNAH AZ D5084C00007	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 24/10/2021	Investigateur en charge du patient : PI : Dr Aurélie LAGRANGE Mail : alagrange@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste : 3484

8. Infection grave connue, y compris notamment : tuberculose, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (résultat positif pour la recherche d'anticorps anti- VIH 1/2).	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
9. Présence d'autres cancers actifs , ou antécédents de traitement pour un cancer invasif dans les 5 années précédentes. Les patients présentant un cancer de stade I, ayant reçu un traitement local définitif au moins 3 ans auparavant et considérés comme non susceptibles de présenter une récurrence sont éligibles. Tous les patients ayant des antécédents de carcinome in situ (c'est-à-dire non invasif) traité auparavant sont éligibles, tout comme les patients ayant des antécédents de cancer de la peau non mélanomateux.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
10. Présence de compression médullaire ou de métastases cérébrales sauf si elles sont asymptomatiques, stables et ne nécessitant pas de corticoïdes pendant au moins 2 semaines avant le début du traitement à l'étude.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
11. Antécédents médicaux de pneumopathie interstitielle, pneumopathie interstitielle médicamenteuse, pneumonie radique nécessitant une corticothérapie ou toute évidence de pneumopathie interstitielle cliniquement active.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
12. Réserve médullaire insuffisante ou fonction organique inappropriée, mise en évidence par une des anomalies biologiques suivantes : <input type="checkbox"/> Numération absolue des neutrophiles < 1,5 x 10 ⁹ /l <input type="checkbox"/> Numération plaquettaire < 100 x 10 ⁹ /l <input type="checkbox"/> Hémoglobine < 90 g/l	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
13. Traitement antérieur ou en cours par un ITK-EGFR de 3e génération autre que l' OSIMERTINIB .	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
14. Traitement antérieur ou en cours par savolitinib ou tout autre inhibiteur de MET (par ex, forétinib, crizotinib, cabozantinib, onartuzumab, capmatinib).	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
15. Les patients ayant reçu ≥ 4 lignes de traitement systémique contre le CBNPC ne sont pas éligibles.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
16. Toute chimiothérapie cytotoxique, tout traitement expérimental ou autre médicament anticancéreux pour le traitement du CBNPC avancé administrés dans le cadre d'un traitement antérieur ou d'une étude clinique dans les 14 jours précédant la première dose de traitement à l'étude, à l'exception d'une monothérapie par osimertinib qui peut continuer sans être interrompue pendant la sélection.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON

	CRITERES DE SELECTION ETUDE SAVANNAH AZ D5084C00007	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 24/10/2021	Investigateur en charge du patient : PI : Dr Aurélie LAGRANGE Mail : alagrange@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste : 3484

17. Les patients recevant (ou dans l'incapacité d'arrêter l'utilisation avant de recevoir la première dose de traitement à l'étude) des médicaments ou produits de phytothérapie connus pour être des inducteurs puissants ou des inhibiteurs puissants de CYP3A4, des inhibiteurs puissants de CYP1A2, ou des substrats de CYP3A4 ayant un spectre thérapeutique étroit au cours des 2 semaines précédant la première dose de traitement à l'étude (3 semaines pour le millepertuis) seront exclus. Tous les patients devront essayer d'éviter l'utilisation concomitante de médicaments, produits de phytothérapie et/ou ingestion d'aliments ayant des effets inducteurs connus sur le CYP3A4 pendant l'étude et les 3 mois suivant la dernière dose.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
18. L'utilisation de warfarine n'est pas autorisée dans cette étude mais l'héparine de bas poids moléculaire est autorisée.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
19. Participation à une autre étude clinique évaluant un produit expérimental cytotoxique ou tout autre médicament anticancéreux pour le traitement du CBNPC avancé si le produit expérimental de l'étude clinique en question a été administré dans les 14 jours précédant la première dose de traitement à l'étude.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
20. Hypersensibilité connus aux excipients actifs ou inactifs de l'osimertinib ou du savolitinib ou à des médicaments ayant une structure chimique similaire ou appartenant à une classe comparable.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
21. Implication dans la planification et/ou la conduite de l'étude (s'applique au personnel d'AstraZeneca et/ou au personnel du centre d'étude).	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
22. Jugement de l'investigateur selon lequel le/la patient(e) ne doit pas participer à l'étude car il/elle est dans l'incapacité de respecter les activités, restrictions et exigences de l'étude.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
23. Sélection antérieure dans la présente étude.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
24. Pour les femmes uniquement, grossesse en cours (confirmée par un test de grossesse positif) ou allaitement en cours.	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
25. Incapacité à fournir le nombre requis d'échantillons pour l'analyse de MET. Exclusions de toute recherche génétique exploratoire <ul style="list-style-type: none"> • Antécédents de greffe médullaire allogénique • Transfusion de sang total non déplété en leucocytes dans les 120 jours précédant la date du prélèvement de l'échantillon de recherche génétique 	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON

	CRITERES DE SELECTION ETUDE SAVANNAH AZ D5084C00007	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 24/10/2021	Investigateur en charge du patient : PI : Dr Aurélie LAGRANGE Mail : alagrange@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste : 3484

Date :

Signature de l'investigateur :