
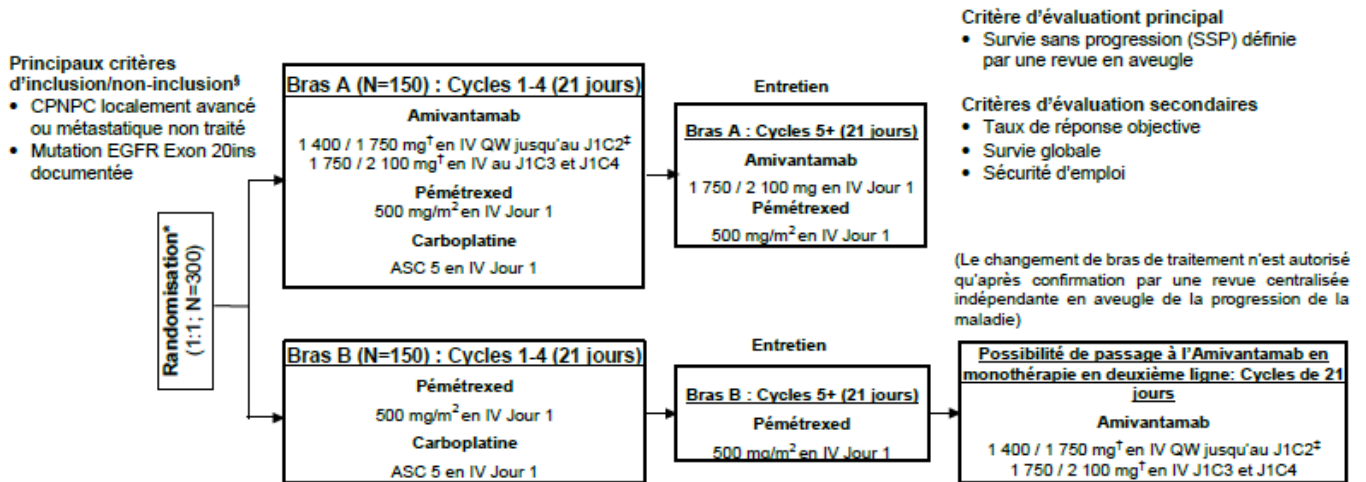


|   |   |  |
|---|---|--|
|  | <b>CRITERES DE SELECTION</b><br><br><b>ETUDE PAPILLON</b> | Identité patient<br>(coller étiquette patient)   |
|   | Version 1.0 du<br>10/03/2015                              | Investigateur en charge du patient :<br><br>PI :Dr FAVIER : <a href="mailto:lfavier@cgfl.fr">lfavier@cgfl.fr</a> |


## ETUDE PAPILLON




## VALIDATION DES CRITERES DE SELECTION

### Critères d'inclusion


|  |   |
|--|---|
| 1. Le patient doit être âgé d'au moins 18 ans (ou avoir l'âge légal pour donner son consentement éclairé dans la juridiction dans laquelle l'étude est menée).   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 2. Le patient doit présenter un CPNPC non squameux, localement avancé ou métastatique confirmé par des analyses histologiques ou cytologiques, muté EGFR Exon 20ins documenté (une copie de l'analyse de la mutation doit être transmise pendant la sélection) et réalisé par un laboratoire local ayant obtenu la certification CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) (centres aux États-Unis) ou agréé (en dehors des États-Unis).   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 3. Le patient doit présenter une maladie mesurable, selon les critères RECIST v1.1. En présence d'une seule lésion mesurable, celle-ci pourra être utilisée pour la biopsie à la sélection (si nécessaire pour la transmission d'un échantillon de tissu tumoral) à condition que les scanners d'évaluation de la tumeur à l'inclusion soient effectués au moins 14 Jours après la biopsie.  | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 4. Le patient doit présenter un indice de performance ECOG de grade 0 ou 1.  | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 5. Le patient doit accepter la caractérisation génétique du statut de la tumeur par biopsie tumorale requise préalablement au traitement (ou transmettre du matériel archivé équivalent), ainsi que de fournir des échantillons de sang prélevés à la sélection puis régulièrement pour l'analyse des mutations tumorales dans la circulation sanguine.  | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 6. Le patient doit présenter une fonction adéquate des organes et de la moelle osseuse comme suit, sans antécédent de transfusion d'hématies et de transfusion de plaquettes dans les 7 jours précédant la date des analyses biologiques.<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémoglobine ≥ 10 g/dL</li> <li>• Numération absolue des neutrophiles ≥ 1,5 10<sup>9</sup>/L, sans utilisation préalable du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) dans les 10 Jours précédant la date de</li> </ul> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

|   |  |  |
|---|--|--|
|  <p>CGFL<br/>CENTRE GEORGES<br/>FRANÇOIS LECLERC<br/>Ensemble, dépassons le cancer</p> | <b>CRITERES DE SELECTION</b><br><br><b>ETUDE PAPILLON</b>  | Identité patient<br>(coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du<br>10/03/2015  | Investigateur en charge du patient :<br><br>PI :Dr FAVIER : <a href="mailto:lfavier@cgfl.fr">lfavier@cgfl.fr</a> | Arc : Anaïs poste 3466                         |

|  |   |
|--|---|
| l'analyse <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plaquettes <math>\geq 100\ 109/L</math></li> <li>• Taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) <math>\leq 3</math> fois la limite normale supérieure (LNS)</li> <li>• Taux de bilirubine totale <math>\leq 1,5</math> fois la LNS (les patients atteints du Syndrome de Gilbert peuvent être inclus si la bilirubine conjuguée est dans les limites normales)</li> <li>• Clairance de la créatinine <math>&gt; 50\ ml/min</math>, telle que mesurée ou calculée par la formule de Cockroft-Gault</li> </ul>   |   |
| 7. Le patient doit signer un formulaire de consentement indiquant qu'il comprend l'objectif de l'étude et les procédures nécessaires, et qu'il est disposé à y participer.   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 8. Une femme en âge de procréer doit avoir un test sérique ou urinaire négatif lors de la sélection et dans les 72 heures précédant la première dose du médicament à l'étude. Elle doit également accepter de subir d'autres tests de grossesse sérique ou urinaire pendant l'étude.   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 9. Critère modifié par l'amendement INT-1<br><br>9.1 Une femme doit (selon la définition énoncée en Annexe 4 du protocole) soit : <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Ne pas être en âge de procréer</li> <li>b. Être en âge de procréer et utiliser deux méthodes de contraception hautement efficaces, dont l'une doit être indépendante de l'utilisateur/utilisatrice. (exemple de contraceptifs hautement efficaces énoncé dans l'annexe 4 du protocole.</li> </ol> La patiente doit accepter de recourir à une contraception tout au long de l'étude et pendant les 6 mois suivant la dernière dose du médicament à l'étude.<br>Remarque : si la capacité à procréer évolue après le début de l'étude (par exemple, une femme qui n'est pas hétérosexuelle active et le devient, une femme qui n'a pas eu ses premières règles voit leur apparition), la femme concernée doit commencer à utiliser deux méthodes de contraception, comme indiqué ci-dessus. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 10. Une patiente doit accepter de ne pas faire don de ses ovocytes (ou ovules) aux fins de procréation médicalement assistée pendant l'étude et ni dans les 6 mois suivant la dernière dose du médicament à l'étude.   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 11. Un homme doit utiliser un préservatif lors de la pratique de toute activité permettant le passage de l'éjaculat à une autre personne au cours de l'étude et pendant 6 mois après avoir reçu la dernière dose du médicament à l'étude. Si le patient est vasectomisé, il doit toujours utiliser un préservatif (avec ou sans spermicide), afin d'éviter l'exposition via l'éjaculat, mais sa partenaire n'est pas tenue d'utiliser la contraception.<br><br>Un homme sexuellement actif avec une femme en âge de procréer doit utiliser en complément d'un préservatif un spermicide sous forme de mousse/gel/film/crème/suppositoire ; et sa partenaire doit utiliser une méthode hautement efficace de contraception (c'est-à-dire, une utilisation établie de méthodes contraception hormonale orale injectable ou en implant ; mise en place d'un dispositif intra-utérin ou d'un système intra-utérin hormonal).   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |


|   |  |  |
|---|--|--|
|  | <b>CRITERES DE SELECTION</b><br><br><b>ETUDE PAPILLON</b>  | Identité patient<br>(coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du<br>10/03/2015  | Investigateur en charge du patient :<br><br>PI :Dr FAVIER : <a href="mailto:lfavier@cgfl.fr">lfavier@cgfl.fr</a> | Arc : Anais poste 3466                         |

|   |   |
|---|---|
| 12. Un patient de sexe masculin doit accepter de ne pas faire de dons de sperme à des fins de procréation au cours de l'étude et pendant au moins 6 mois après avoir reçu la dernière dose du médicament à l'étude. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 13. Le patient doit être disposé à et être en mesure de respecter les interdictions et les restrictions prévues dans ce protocole.  | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |


|   |  |  |
|---|--|--|
|  | <b>CRITERES DE SELECTION</b><br><br><b>ETUDE PAPILLON</b>  | Identité patient<br>(coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du<br>10/03/2015  | Investigateur en charge du patient :<br><br>PI :Dr FAVIER : <a href="mailto:lfavier@cgfl.fr">lfavier@cgfl.fr</a> | Arc : Anaïs poste 3466                         |

### Critères de non inclusion


|   |   |
|---|---|
| <p>1. Critère modifié par l'amendement INT-1</p> <p>1.1 Le patient a reçu un traitement systémique antérieur pour une maladie localement avancée ou métastatique, aux exceptions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un doublet de chimiothérapie adjuvant ou néoadjuvant à base de sels de platine est autorisé à condition d'avoir pris fin au moins 12 mois avant la signature du consentement de l'étude.</li> <li>• Une radiothérapie localisée au niveau du poumon doit être terminée au moins 6 mois avant la randomisation. Une radiothérapie à visée palliative au niveau d'autres régions doit prendre fin au moins 7 Jours avant la randomisation.</li> <li>• Une monothérapie antérieure avec un ITK de l'EGFR approuvé (ex., Géfitinib, Erlotinib, Dacomitinib, Afatinib ou Osimertinib) en tant que traitement de première intention hors protocole de soin standard pour le traitement d'un cancer localement avancé ou métastatique est autorisée si : 1) la durée du traitement n'a pas excédé 8 semaines ; 2) l'absence de réponse de la maladie a été documentée (par radiographie) avec une augmentation de la charge tumorale (une copie du rapport du scanner montrant une augmentation de la charge tumorale devra être transmis au promoteur); 3) les toxicités associées sont revenues à la valeur de celle à l'inclusion ; et 4) l'ITK de l'EGFR a été interrompu au moins 2 semaines ou 4 demi-vies avant la randomisation, selon la durée la plus longue.</li> </ul> <p>Un traitement antérieur par des ITK de l'EGFR expérimentaux ciblant les mutations de l'Exon 20ins, y compris TAK788 ou Poziotinib, est interdit.</p> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| <p>2. Critère modifié par l'amendement INT-1</p> <p>2.1 Le patient présente des signes de maladie du synchrone du CPNPC (comme suggéré par la caractérisation génétique ou l'apparence radiographique).</p>   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| <p>3. Le patient présente des métastases cérébrales non traitées (un patient présentant des métastases traitées localement de manière définitive qui est cliniquement stable, asymptomatique et n'est pas sous corticothérapie pendant au moins 2 semaines avant la randomisation est éligible). Si des métastases cérébrales sont diagnostiquées à l'imagerie lors de la sélection, le patient pourra être à nouveau soumis à une sélection pour déterminer son éligibilité après leur traitement définitif.</p>   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| <p>4. Le patient présente des antécédents médicaux d'une maladie leptoméningée.</p>   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| <p>5. Le patient présente des antécédents médicaux de compression de la moelle épinière qui n'a pas été définitivement traitée par chirurgie ou radiothérapie.</p>  | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| <p>6. Le patient présente des douleurs non contrôlées liées à une tumeur (les lésions symptomatiques relevant de la radiothérapie palliative [e.g. des métastases osseuses ou des métastases provoquant une atteinte nerveuse] doivent être traitées avant la sélection).</p>   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| <p>7. Le patient présente des antécédents médicaux de maladie pulmonaire interstitielle (MPI), y compris une MPI/pneumonie médicamenteuse ou radio-induite.</p>   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| <p>8. Critère modifié par l'amendement INT-1</p>  | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

|   |  |  |
|---|--|--|
|  | <b>CRITERES DE SELECTION</b><br><br><b>ETUDE PAPILLON</b>  | Identité patient<br>(coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du<br>10/03/2015  | Investigateur en charge du patient :<br><br>PI :Dr FAVIER : <a href="mailto:lfavier@cgfl.fr">lfavier@cgfl.fr</a> | Arc : Anaïs poste 3466                         |

|   |   |
|---|---|
| <p>8.1 Le patient présente une tumeur maligne évolutive (càd en cours, en progression ou nécessitant un changement de traitement au cours des 24 derniers mois) autre que la maladie traitée dans le cadre de l'étude. Les seules exceptions admises sont les suivantes :</p> <p>a. Cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire (NMIBC) traité au cours des 24 derniers mois et considéré comme étant complètement guéri.</p> <p>b. Cancer de la peau (mélanome ou non) traité au cours des 24 derniers mois et considéré comme étant complètement guéri.</p> <p>c. Cancer du col de l'utérus non invasif traité au cours des 24 derniers mois et considéré comme étant complètement guéri.</p> <p>d. Cancer de la prostate localisé (NOM0) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• avec un score de Gleason 6, traité au cours des 24 derniers mois ou non traité et sous surveillance,</li> <li>• avec un score de Gleason 3 + 4 qui a été traité plus de 6 mois avant la procédure complète de sélection pour l'étude et considéré comme présentant un très faible risque de récurrence,</li> <li>• ou des antécédents de cancer de la prostate localisé avec mise en place d'une hormonothérapie anti-androgénique et considéré comme présentant un très faible risque de récurrence.</li> </ul> <p>e. Cancer du sein :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinome lobulaire in situ ou carcinome canalaire in situ adéquatement traités</li> <li>• ou antécédents de cancer du sein localisé avec mise en place d'une hormonothérapie et considéré comme présentant un très faible risque de récurrence.</li> </ul> <p>f. Tumeur maligne considérée comme guérie avec un faible risque de récurrence</p>   |   |
| <p>9. Le patient présente des antécédents de maladie cardiovasculaire cliniquement significative, incluant, sans toutefois se limiter à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire dans le mois précédant la randomisation ou de l'une des pathologies suivantes dans les 6 mois avant la randomisation : infarctus du myocarde, angor instable, accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire, pontage aorto-coronarien/pontage artériel périphérique ou tout syndrome coronarien aigu. Les thromboses non cliniquement significatives, telles que les caillots non obstructifs associés à un cathéter, ne constituent pas un critère d'exclusion.</li> <li>• Allongement de la durée de l'intervalle QT corrigé par Fridericia (QTcF) &gt; 480 msec, arythmie cardiaque cliniquement significative ou diagnostic de maladie cardiaque électrophysiologique (e. g. pose d'un défibrillateur automatique implantable ou fibrillation auriculaire sans contrôle du rythme)</li> <li>• Hypertension artérielle (persistante) non contrôlée : pression artérielle systolique &gt; 160 mm Hg ; pression artérielle diastolique &gt; 100 mm Hg</li> <li>• Insuffisance cardiaque congestive (ICC), de classe III-IV selon la New York Heart Association (NYHA), ou hospitalisation consécutive à une ICC (toutes classes NYHA confondues, voir Erreur ! Source du renvoi introuvable. Annexe 6 du protocole) dans les 6 mois précédant le Jour 1 de l'étude</li> <li>• Péricardite/épanchement péricardique cliniquement significatif</li> <li>• Myocardite</li> <li>• Fraction d'éjection ventriculaire gauche à l'inclusion en dessous de la limite normale inférieure, telle qu'évaluée par un échocardiogramme (ECHO) ou une acquisition multiplan (MUGA) lors de la sélection.</li> </ul> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| <p>10. Le patient présente lors de la sélection :</p>   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

|   |  |  |
|---|--|--|
|  | <b>CRITERES DE SELECTION</b><br><br><b>ETUDE PAPILLON</b>  | Identité patient<br>(coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du<br>10/03/2015  | Investigateur en charge du patient :<br><br>PI :Dr FAVIER : <a href="mailto:lfavier@cgfl.fr">lfavier@cgfl.fr</a> | Arc : Anaïs poste 3466                         |

|  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une affection positive pour l'antigène de surface de l'hépatite B (Ag HBs) (virus de l'hépatite B [VHB])</li> </ul> <p>Remarque : Les patients ayant des antécédents d'infection à l'hépatite B confirmée par la présence d'un anticorps du virus de l'hépatite B sont éligibles à condition qu'ils présentent lors de la sélection : 1) un Ag HBs négatif et 2) un ADN du VHB (charge virale) en dessous de la limite inférieure de quantification selon les tests effectués par un laboratoire local. Les patients qui présentent un Ag Hbs positif en raison d'une vaccination récente sont admissibles à l'étude à condition que l'ADN du VHB (charge virale) se situe en dessous de la limite inférieure de quantification selon les tests effectués par un laboratoire local.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des anticorps anti-hépatite C (anti-VHC) positifs (virus de l'hépatite C [VHC])</li> </ul> <p>Remarque : Les patients ayant des antécédents d'infection à l'hépatite C qui ont suivi un traitement antiviral et qui ont présenté par la suite un ARN du VHC en dessous de la limite inférieure de quantification selon les tests effectués par un laboratoire local, sont admissibles à l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D'autres infections hépato-biliaires cliniquement actives</li> </ul> |   |
| 11. Critère modifié par l'amendement INT-1<br>11.1 Le patient est positif à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et présente une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne reçoit pas de traitement antirétroviral hautement actif</li> <li>• A changé de traitement antirétroviral dans les 6 mois avant le début de la sélection</li> <li>• Reçoit un traitement antirétroviral susceptible d'interférer avec le médicament à l'étude (consulter le promoteur pour examiner le traitement médicamenteux en cours avant l'inclusion)</li> <li>• Numération des CD4 &lt; 350 lors de la sélection</li> <li>• Infection opportuniste définissant le stade SIDA dans les 6 mois avant le début de la sélection</li> <li>• Refuse l'instauration d'un traitement antirétroviral et de recevoir un traitement antirétroviral depuis plus de 4 semaines avec une charge virale de VIH &lt; 400 copies/mL à la fin des 4 semaines (pour vérifier que le traitement antirétroviral est bien toléré et que l'infection à VIH est contrôlée).</li> </ul>   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 12. Le patient souffre d'une maladie non contrôlée, y compris, sans toutefois s'y limiter : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabète</li> <li>• Infection bactérienne en cours ou évolutive (y compris une infection nécessitant une antibiothérapie [les patients devront avoir terminé les antibiotiques une semaine avant le début du médicament à l'étude), une infection virale symptomatique ou tout autre infection cliniquement significative</li> <li>• Diathèse hémorragique active</li> <li>• Insuffisance respiratoire nécessitant une oxygénothérapie</li> <li>• Maladie psychiatrique, situation sociale ou toute autre circonstance susceptible de compromettre la capacité du patient à suivre les procédures de l'étude</li> </ul>  | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 13. Le patient a subi une chirurgie majeure (e.g. nécessitant une anesthésie générale) ou a été victime d'un traumatisme important dans les 4 semaines avant la randomisation, ou ne sera pas complètement remis de la chirurgie ou doit subir une intervention chirurgicale au moment de sa participation à l'étude.<br><br>Remarque : les patients devant subir des interventions chirurgicales sous anesthésie locale pourront participer à l'étude.  | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

|   |  |  |
|---|--|--|
|  | <b>CRITERES DE SELECTION</b><br><br><b>ETUDE PAPILLON</b>  | Identité patient<br>(coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du<br>10/03/2015  | Investigateur en charge du patient :<br><br>PI :Dr FAVIER : <a href="mailto:lfavier@cgfl.fr">lfavier@cgfl.fr</a> | Arc : Anaïs poste 3466                         |

|   |   |
|---|---|
| 14. Le patient présente une contre-indication à l'utilisation du Carboplatine ou du Pémétréxed (consulter les informations du Résumé des caractéristiques du produit de chaque médicament). Le patient présente des antécédents d'hypersensibilité ou ne peut pas prendre de vitamine B12 ou d'acide folique. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 15. Le patient présente des antécédents d'hypersensibilité aux excipients de l'Amivantamab (consulter la brochure de l'investigateur).  | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 16. Le patient a reçu un vaccin vivant ou un vaccin vivant atténué dans les 3 mois avant la randomisation.  | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 17. Le patient a subi une intervention expérimentale (y compris des vaccins expérimentaux) dans les 6 semaines avant la randomisation.  | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 18. La patiente est enceinte, allaitante ou envisage une grossesse pendant sa participation à l'étude ou dans les 6 mois suivant la dernière dose du médicament à l'étude.  | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 19. Le patient a l'intention de concevoir un enfant pendant sa participation à l'étude ou dans les 6 mois suivant la dernière dose du médicament à l'étude.   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 20. Toute condition pour laquelle, selon l'avis de l'investigateur, la participation ne serait pas dans l'intérêt du patient (par exemple, compromettant son bien-être) ou qui pourrait empêcher, restreindre ou fausser les évaluations spécifiées dans le protocole   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

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

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