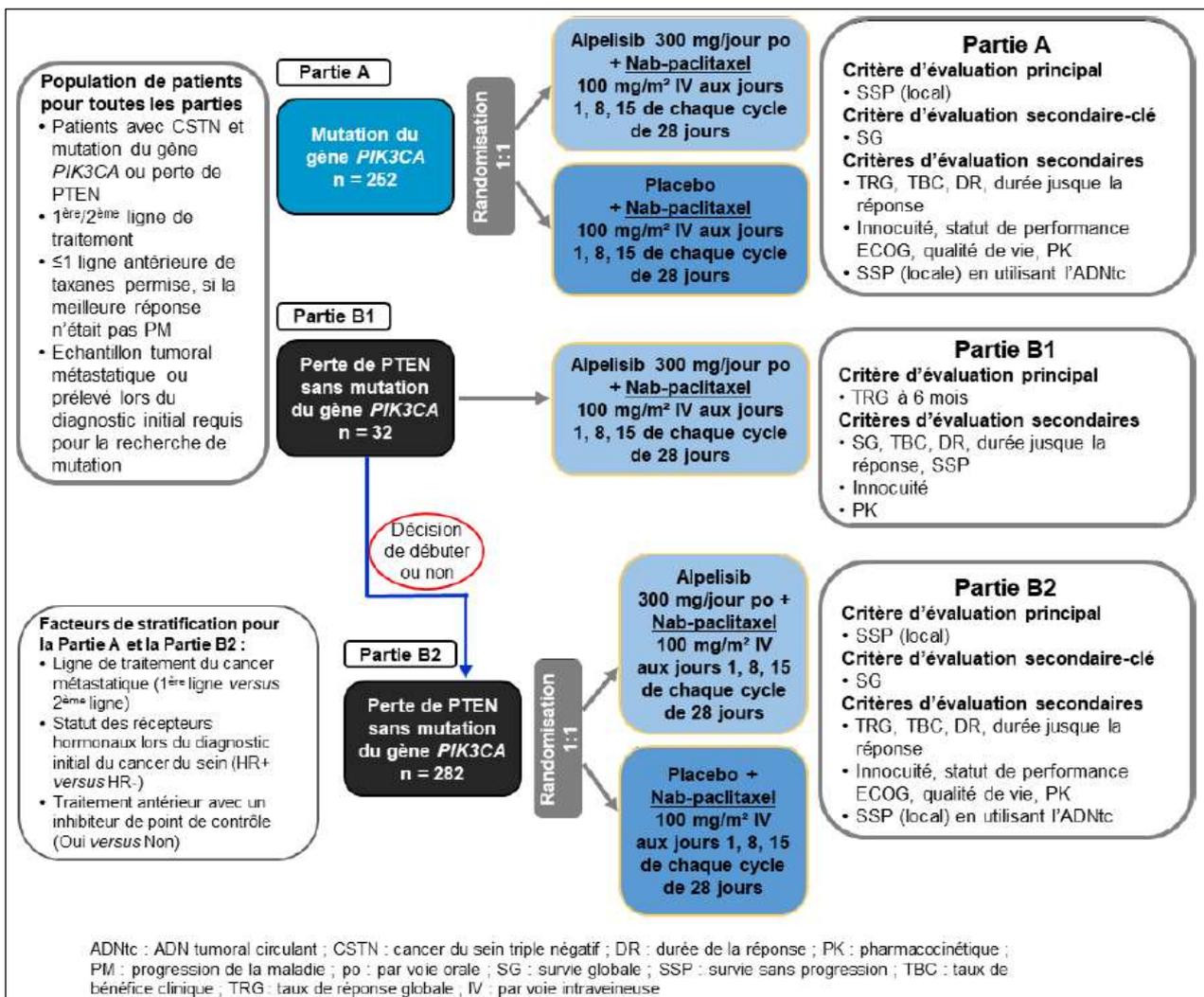


	CRITERES DE SELECTION EPIK-B3 CBYL719H12301	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 26/10/2021	Investigateur en charge du patient : PI : Isabelle DESMOULINS Mail : Idesmoulin@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste :3434

« EPIK B3 »

Etude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'alpelisib (BYL719) en association avec le nab-paclitaxel chez des patients atteints de cancer du sein triple négatif avec mutation du gène *PIK3CA* ou perte de PTEN sans mutation du gène *PIK3CA*.



	CRITERES DE SELECTION EPIK-B3 CBYL719H12301	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 26/10/2021	Investigateur en charge du patient : PI : Isabelle DESMOULINS Mail : Idesmoulins@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste :3434

VALIDATION DES CRITERES DE SELECTION

Critères d'inclusion :

1. Patient âgé de ≥ 18 ans au moment du consentement et ayant signé un formulaire de consentement éclairé avant toute activité liée à l'étude et selon les recommandations en vigueur.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2. Patient pour lesquels un CSTN a été diagnostiqué à un stade avancé confirmé histologiquement (avec une récurrence locorégionale et pour lequel il n'existe pas de traitement curatif) ou métastatique [stade IV]). Ce diagnostic doit être établi à partir de l'analyse de la biopsie la plus récente et provenant d'une métastase ou d'une récurrence locale (laboratoire local) et doit remplir les critères suivants : a. Test d'hybridation in situ (HIS) négatif pour HER2 ou statut Immunohistochimie (HIC) de 0 ou 1+, b. Expression de RE et de RP <1% tel que déterminé par IHC. <i>Remarques:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Les patients précédemment identifiés avec une maladie à un stade précoce, positive pour RE, pour RP ou pour HER2, sont éligibles dans l'étude si le CSTN est confirmé (critères 2a et 2b) par une biopsie tumorale d'une métastase ou d'une récurrence locale au moment de la sélection. • La confirmation du statut du CSTN à partir d'une biopsie de la tumeur primitive est autorisée si l'obtention d'une biopsie de métastase est considérée dangereuse ou non faisable cliniquement. 	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3. Patient ayant soit : a. Une maladie mesurable, c.-à-d. au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1 (une lésion au niveau d'un site précédemment irradié peut être considérée comme une lésion cible s'il existe un signe évident de progression depuis l'irradiation), SOIT b. Si la maladie n'est pas mesurable, alors au moins une lésion osseuse lytique prédominante ou une lésion osseuse blastique-lytique mixte avec un composant identifiable de tissu mou (pouvant être évalué par scanner/imagerie par résonance magnétique [IRM]) doit être présente. Les patients sans maladie mesurable, avec une seule lésion osseuse lytique prédominante et ayant précédemment bénéficié d'une radiothérapie sont éligibles s'il existe une preuve documentée de progression de la lésion osseuse après irradiation. <i>Remarque : seuls les patients avec une maladie mesurable sont éligibles pour la Partie B1.</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4. Un échantillon tumoral doit être disponible et approprié pour la recherche de mutation du gène <i>PIK3CA</i> et du niveau d'expression de PTEN par un laboratoire désigné par Novartis. Des coupes de tissu tumoral conservées en paraffine provenant d'une nouvelle biopsie ou d'une biopsie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION EPIK-B3 CBYL719H12301	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 26/10/2021	Investigateur en charge du patient : PI : Isabelle DESMOULINS Mail : Idesmoulins@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste :3434

<p>archivée ou des lames de verre non colorées et conservées en paraffine (20 lames au minimum si l'échantillon provient d'un prélèvement chirurgical, 25 lames au minimum si l'échantillon provient d'une biopsie) doivent être fournies. Si un échantillon tumoral archivé (dans les 3 ans précédant la sélection) n'est pas disponible, une nouvelle biopsie ou une biopsie récente (recueillie lors de la sélection si possible) est nécessaire.</p> <p>a. Si une mutation du gène <i>PIK3CA</i> est détectée, le patient peut alors être éligible à la Partie A, si tous les autres critères sont remplis.</p> <p>b. Si une perte de PTEN sans mutation du gène <i>PIK3CA</i> est détectée, le patient peut alors être éligible à la Partie B1 ou à la Partie B2, si tous les autres critères sont remplis.</p> <p><u>Remarques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Si la mutation du gène PIK3CA de la tumeur au niveau local a été identifiée par un test local de laboratoire en utilisant un test diagnostique compagnon approuvé par la « Food and Drug Administration » (FDA) pour l'alpelisib ou si le test par réaction de polymérisation en chaîne CE-IVD QIAGEN theascreen® PIK3CA Rotor-Gene Q est déjà disponible, ces résultats peuvent être utilisés pour la confirmation du statut mutationnel du gène PIK3CA.</i> • <i>La confirmation de la mutation du gène PIK3CA et de la perte de PTEN à partir d'une biopsie de tumeur primitive est autorisée si l'obtention d'une biopsie de métastases est considérée comme dangereuse ou non faisable cliniquement.</i> 	
5. Patient avec un indice de performance ECOG de 0 ou 1.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
6. Patient n'ayant pas reçu plus d'une ligne antérieure de traitement pour le cancer métastatique. Les patients présentant une maladie de novo à un stade métastatique sont éligibles. <p>a. Le patient peut avoir reçu une chimiothérapie antérieure à base de taxanes comme néo-adjuvant ou adjuvant, si ce traitement est terminé ≥ 12 mois avant le Jour 1 du Cycle 1.</p> <p>b. Le patient peut avoir reçu une chimiothérapie antérieure à base de taxanes pour des métastases, si la meilleure réponse n'était pas une progression de la maladie et si ce traitement est terminé ≥ 12 mois avant le Jour 1 du Cycle 1.</p>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
7. Patient ayant une fonction de la moelle osseuse et une fonction des organes adéquate comme défini par les paramètres biologiques suivants (évalués par le laboratoire central) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9/l$ ▪ Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ ▪ Hémoglobine ≥ 9.0 g/dl ▪ Calcium (corrigeé en fonction de l'albumine sérique) et magnésium dans les limites des valeurs normales ou de Grade ≤ 1 selon les critères NCI-v4.03 si cela n'est pas jugé important par le médecin-investigateur ▪ Potassium dans les limites des valeurs normales ou corrigé par des suppléments 	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION EPIK-B3 CBYL719H12301	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 26/10/2021	Investigateur en charge du patient : PI : Isabelle DESMOULINS Mail : Idesmoulin@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste :3434

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rapport international normalisé (INR) $\leq 1,5$ ▪ Clairance de la créatinine ≥ 35 ml/min calculée d'après la formule de Cockcroft-Gault ▪ En absence de métastases au foie, ALAT et ASAT $< 3 \times$ limite supérieure de la normale (LSN). Si le patient a des métastases au foie, ALAT et ASAT $\leq 5 \times$ LSN (les valeurs élevées d'ALAT ou d'ASAT doivent être stables depuis 2 semaines, en absence d'obstruction biliaire à l'imagerie) ▪ Bilirubine totale $< 2 \times$ LSN (toute élévation de la bilirubine doit être asymptomatique lors de l'inclusion), à l'exception des patients atteints de syndrome de Gilbert qui ne peuvent être inclus que si la bilirubine totale est $\leq 3.0 \times$ LSN ou la bilirubine directe $\leq 1.5 \times$ LSN ▪ Glycémie à jeun ≤ 140 mg/dl (7,7 mmol/l) et hémoglobine glyquée (HbA1c) $\leq 6,4 \%$ ▪ Amylase sérique à jeun $\leq 2 \times$ LSN ▪ Lipase sérique à jeun \leq LSN ▪ Albumine ≥ 2.5 g/dl 	
---	--

Critères de non inclusion :

1. Patient ayant reçu un traitement antérieur par un inhibiteur de PI3K, de mTOR ou d'AKT quel qu'il soit.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2. Patient ayant une hypersensibilité connue à l'alpelisib, au nab-paclitaxel ou encore à tout autre excipient de ces médicaments.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3. Patient atteint de cancer du sein inflammatoire.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4. Patient prenant un autre traitement anticancéreux.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
5. Patient ayant eu une intervention chirurgicale majeure dans les 14 jours précédant le début du traitement à l'étude ou n'ayant pas encore récupéré des principaux effets indésirables de celle-ci.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
6. Patient n'ayant pas récupéré de toutes les toxicités liées aux traitements anticancéreux antérieurs jusqu'à atteindre un Grade ≤ 1 selon les critères CTCAE v4.03. Toutefois, les patients présentant une alopecie peuvent entrer dans l'étude quel que soit son grade.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
7. Patient ayant un score de Child Pugh B ou C.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8. Patient ayant reçu une radiothérapie ≤ 4 semaines ou une radiation à champ limité ≤ 2 semaines avant la randomisation et n'ayant pas encore récupéré à un Grade 1 ou moindre des effets indésirables de ce traitement (à l'exception de l'alopecie).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION EPIK-B3 CBYL719H12301	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 26/10/2021	Investigateur en charge du patient : PI : Isabelle DESMOULINS Mail : Idesmoulin@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste :3434

9. Patient atteint d'un autre cancer que le CSTN ou ayant des antécédents de cancer dans les 3 ans précédant le début du traitement à l'étude, à l'exception des : carcinome à cellules basales ou squameuses, cancer de la peau autre que le mélanome, ou cancer du col de l'utérus curativement réséqué.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
10. Patient ayant une atteinte du système nerveux central (SNC), sauf si le patient remplit tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> a. Traitement antérieur terminé (y compris radiothérapie et/ou chirurgie) des métastases du SNC \geq 28 jours avant de commencer le traitement à l'étude et b. Tumeur du SNC stable au moment de la sélection et c. Patient ne recevant pas de stéroïdes et/ou d'antiépileptiques à induction enzymatique pour le traitement des métastases au cerveau. 	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
11. Patient ayant un diagnostic établi de diabète de type I ou de type II non contrôlé fondé sur la glycémie à jeun et sur l'HbA1c.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
12. Patient ayant un dysfonctionnement ou une maladie gastro-intestinale qui pourrait significativement altérer l'absorption des traitements à l'étude (par ex. maladies ulcéraives, nausées non contrôlées, vomissements, diarrhée, syndrome de malabsorption ou résection de l'intestin grêle) à la discrétion du médecin-investigateur.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
13. Patient ayant des antécédents de pancréatite aiguë (dans l'année précédant la sélection) ou de pancréatite chronique.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
14. Patient ayant toute maladie concomitante sévère et/ou non contrôlée qui selon le jugement du médecin-investigateur contre-indiquerait sa participation à cette étude clinique (par ex. hépatite chronique active [dépistage non obligatoire sauf si requis par les réglementations ou les exigences en vigueur], atteinte hépatique sévère, etc.).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
15. Patient ayant une pneumopathie documentée/maladie pulmonaire interstitielle (le scanner thoracique réalisé avant l'entrée dans l'étude pour l'évaluation de la tumeur permettra de confirmer l'absence d'importantes complications pulmonaires).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
16. Patient présentant une maladie cardiaque non contrôlée cliniquement significative et/ou des problèmes cardiaques récents comprenant : <ul style="list-style-type: none"> a. Antécédents d'angine de poitrine, pontage aorto-coronarien, péricardite symptomatique ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant le début du traitement à l'étude b. Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive documentée (grade III-IV selon la classification fonctionnelle de la « New York Heart Association » [NYHA]) c. Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50% lors de la sélection d. Arythmies cardiaques cliniquement significatives (par ex. tachycardie), bloc auriculoventriculaire de haut grade (par ex. bloc bifasciculaire de type II [Mobitz] ; bloc auriculoventriculaire de troisième degré sans pacemaker en place) e. Syndrome du QT long, antécédents familiaux de mort subite idiopathique ou de syndrome du QT long ou QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF) > 470 msec lors de la sélection. 	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION EPIK-B3 CBYL719H12301	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 26/10/2021	Investigateur en charge du patient : PI : Isabelle DESMOULINS Mail : Idesmoulins@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste :3434

f. Hypertension non contrôlée définie par une tension artérielle systolique ≥ 160 mmHg et/ou une tension artérielle diastolique ≥ 100 mmHg, avec ou sans traitement antihypertenseur. L'instauration ou l'ajustement d'un traitement antihypertenseur est autorisé avant la sélection.	
17. Patient ayant des antécédents de réactions cutanées sévères, telles que le Syndrome de Steven-Johnson, l'érythème polymorphe, la nécrolyse épidermique toxique ou une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
18. Patient présentant une ostéonécrose de la mâchoire non résolue.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
19. Patient recevant les traitements suivants ne pouvant pas être arrêtés dans les 7 jours précédant le début du traitement à l'étude : a. Inducteurs puissants de CYP3A4 b. Inhibiteurs de la BCRP (pour Breast Cancer Resistant Protein)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
20. Patient recevant des corticoïdes systémiques ou ayant reçu des corticoïdes systémiques ≤ 2 semaines avant le début du traitement à l'étude, ou n'ayant pas encore récupéré des effets indésirables de ce traitement. <i>Remarque : les utilisations suivantes de corticoïdes sont permises : doses uniques, applications topiques (par ex. pour une éruption cutanée), sprays inhalés (par ex. pour des maladies obstructives des voies respiratoires), gouttes oculaires ou injections locales (par ex. intra-articulaires).</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
21. Patient ayant participé à une autre étude clinique dans les 30 jours précédant le début du traitement à l'étude ou dans une période correspondant à 5 demi-vies du traitement expérimental, selon la durée la plus longue.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
22. Patient incapable de comprendre et de respecter les instructions et les exigences liées à l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
23. Si le patient est une femme en âge d'avoir des enfants, définie comme physiologiquement apte à être enceinte, à moins qu'elle n'utilise une méthode de contraception très efficace pendant le traitement à l'étude et pendant au moins 6 mois suivant l'arrêt de tout traitement à l'étude. Les méthodes de contraception très efficaces incluent : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abstinance totale (quand c'est en accord avec les préférences et le style de vie de la patiente). L'abstinance périodique (par ex. méthodes du calendrier, de l'ovulation, de température, ou post-ovulation) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptables. ▪ Stérilisation féminine : femmes ayant eu une ovariectomie bilatérale avec ou sans hystérectomie, une hystérectomie totale ou une ligature des trompes au moins 6 semaines avant le début du traitement à l'étude. Dans le cas d'une ovariectomie seule, le statut reproductif de la femme devra être confirmé par un suivi des concentrations hormonales. ▪ Stérilisation masculine (au moins 6 mois avant la sélection). Le partenaire vasectomisé doit être le seul partenaire des patients entrant dans l'étude. ▪ Placement d'un dispositif ou système intra-utérin sans composants hormonaux. 	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION EPIK-B3 CBYL719H12301	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 26/10/2021	Investigateur en charge du patient : PI : Isabelle DESMOULINS Mail : Idesmoulins@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Suzy MUGNIER Poste :3434

<p>Remarque : les femmes sont considérées comme ménopausées et non aptes à procréer si elles ont eu 12 mois d'aménorrhée naturelle (spontanée) avec un profil clinique approprié (par ex. âge approprié, antécédents de symptômes vasomoteurs) ou si elles ont subi une ovariectomie bilatérale (avec ou sans hystérectomie), une hystérectomie totale ou une ligature des trompes au moins 6 semaines avant le début du traitement à l'étude. Dans le cas d'une ovariectomie seule, le statut reproductif de la femme devra être confirmé par un suivi des concentrations hormonales.</p>	
24. Si le patient est un homme sexuellement actif, à moins qu'il accepte d'utiliser un préservatif pendant les rapports pendant l'administration du traitement à l'étude et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement à l'étude. L'utilisation d'un préservatif est requise pour tous les hommes sexuellement actifs afin qu'ils ne conçoivent pas d'enfant ET afin d'éviter la transmission du traitement à l'étude via le liquide séminal. De plus, les participants masculins ne doivent pas faire de dons de sperme pendant la période indiquée ci-dessus. Si les réglementations locales diffèrent des méthodes de contraception citées ci-dessus, les réglementations locales s'appliquent et seront alors décrites dans le formulaire de consentement	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
25. Patiente allaitante ou enceinte, la grossesse étant confirmée par un résultat positif pour le dosage de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) avant le début du traitement à l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Date : _____

Signature de l'investigateur : _____