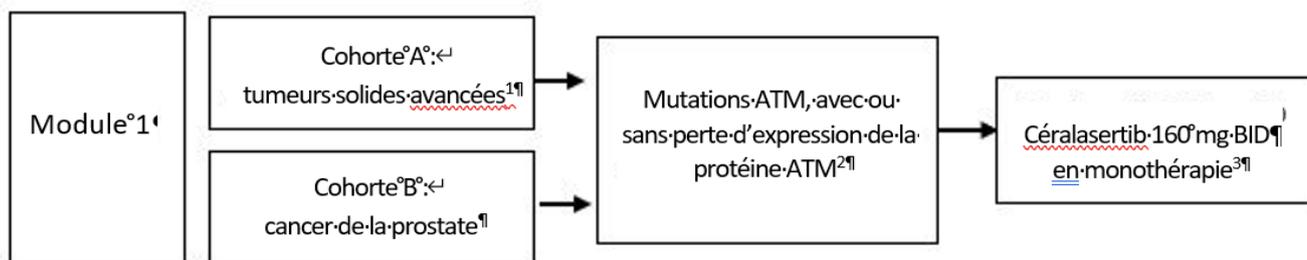


	CRITERES DE SELECTION ETUDE PLANETTE D5339C00001	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : Professeur GHIRINGHELLI PI : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Hélène DUROUX Poste 3460.

Étude multimodule de phase 2a, multicentrique, en ouvert, pour évaluer des agents (ou des associations) ciblant la réponse aux dommages de l'ADN chez des patients atteints de cancer avancé dont les tumeurs contiennent des altérations moléculaires (étude PLANETTE)



¹ Toutes TSA sauf CPNPC et cancer de la prostate.

² Un minimum de 60 % de participants sera IHC ATM $\leq 5\%$ (c'est-à-dire $n = 15$) en plus de porter une mutation délétère ou suspectée d'être délétère (ou pathogène/probablement pathogène) du gène ATM. La « déficience » ATM est définie comme un résultat IHC ATM $\leq 5\%$ de noyaux tumoraux ATM-positifs avec l'analyse Ventana (VENTANA ATM (Y170) RPA Assay).

³ Céralasertib administré deux fois par jour entre les Jours 1 à 14 en cycles de 28 jours.

Abbréviations : TSA = tumeurs solides avancées ; ATM = ataxie télangiectasie mutée ; BID = deux fois par jour ; IHC = immunohistochimie ; CPNPC = carcinome pulmonaire non à petites cellules.

Critères d'inclusion (Cohorte A [aST] et Cohorte B [mCRPC])

Le dépistage comprendra deux parties, la partie 1 et la partie 2, qui s'appliquent à la fois à la cohorte A et à la cohorte B. Le consentement des participants à la partie 1 permettra de soumettre un test local préétabli. Cohorte A et Cohorte B. Le consentement du participant pour la partie 1 permettra la soumission d'un rapport de test local ou d'un échantillon de tumeur pré-spécifié afin de confirmer les données moléculaires. ou d'un échantillon de tumeur pour confirmer l'éligibilité moléculaire. Tous les participants doivent soumettre des échantillons de sang et des échantillons de tumeur FFPE pour une confirmation centrale de la mutation ATM et un test ATM IHC.

Il sera ensuite demandé aux participants de donner leur consentement pour la partie 2, ce qui permettra d'autres évaluations pour confirmer l'éligibilité à l'étude.

11.5.1.1 Partie 1 du dépistage (éligibilité moléculaire)

La partie 1 du dépistage concerne tous les participants au module 1. Pour les participants qui ont déjà déjà subi un test local d'ATM NGS, la soumission du rapport de test local est obligatoire, avant de procéder à la partie 2 du dépistage. Un test central prospectif ATM NGS peut être introduit. Tous les participants doivent soumettre un échantillon de tumeur FFPE pour une confirmation centrale (NGS et IHC).

La perte de protéines ATM IHC obligatoire selon le test central peut être introduite si nécessaire.

	CRITERES DE SELECTION ETUDE PLANETTE D5339C00001	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : Professeur GHIRINGHELLI PI : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Hélène DUROUX Poste 3460.

VALIDATION DES CRITERES DE SELECTION

Critères d'inclusion

1. Les participants doivent avoir un diagnostic histologiquement confirmé de TSA (à l'exclusion du CBNPC) ou d'une tumeur du CPCRm	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2. La tumeur doit contenir une mutation ATM délétère ou suspectée d'être délétère dans la tumeur ou le sang. Les définitions des mutations ATM admissibles peuvent inclure les mutations délétères ou suspectées d'être délétères. délétère, pathogène/probablement pathogène, variants associés à une maladie ou un cancer, ou une formulation équivalente. ou une formulation équivalente. Les variants de signification inconnue, les altérations bénignes ou probablement bénignes ne sont pas admissibles. Pour aider les sites, les règles de qualification des mutations ATM sont jointes à l'annexe K. l'annexe K. Le test doit être effectué dans un laboratoire accrédité localement en utilisant un test validé conformément à la réglementation locale (par exemple, un laboratoire CAP/CLIA, le cas échéant). La soumission d'une copie du résultat du test local est obligatoire pour l'éligibilité. Traduit avec www.DeepL.com/Translator (version gratuite)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3. Tous les participants doivent soumettre un échantillon central FFPE pour la confirmation centrale du statut ATM IHC et du statut NGS. Si un test rétrospectif est utilisé, le dépistage, partie 1 et partie 2, peut être effectué simultanément avec le résultat local NGS. Si le test prospectif est activé, alors tous les participants doivent soumettre un échantillon de tumeur FFPE pour la confirmation centrale du statut ATM IHC et et NGS lors de la partie 1 du dépistage et attendre le résultat avant de passer à la partie 2 du dépistage. partie 2. Pour connaître les exigences spécifiques relatives à l'échantillon de tumeur, veuillez- vous référer aux critères d'inclusion de la partie 2 du dépistage	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Screening Partie 2 (éligibilité de l'étude) Les participants doivent répondre aux critères d'éligibilité décrits dans le module de base pour tous les participants (section 5.1) et ceux énumérés ci-dessous	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Type de participant et caractéristiques de la maladie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
1. Les participants qui n'ont pas d'options de traitement standard disponibles ou chez qui les options de traitement standard sont contre-indiquées.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION ETUDE PLANETTE D5339C00001	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : Professeur GHIRINGHELLI PI : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Hélène DUROUX Poste 3460.

2.Statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group de 0 à 2	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3.Espérance de vie ≥ 16 semaines	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4.Fonctionnement normal des organes et de la moelle osseuse mesuré dans les 28 jours précédant la première dose de l'intervention à l'étude telle que définie ci-dessous : (a) Hémoglobine ≥ 9,0 g/dL sans transfusion sanguine (concentré de globules rouges) au cours des 28 derniers jours. (b) Nombre absolu de neutrophiles ≥ 1,5 × 10 ⁹ /L. (c) Numération plaquettaire ≥ 100 × 10 ⁹ /L sans transfusion de plaquettes au cours des 28 derniers jours. (d) Bilirubine totale ≤ 1,5 × la LSN institutionnelle, sauf si le participant présente un syndrome de Gilbert documenté. Syndrome de Gilbert, auquel cas elle doit être ≤ 3 × ULN institutionnel. (e) Aspartate aminotransférase/alanine aminotransférase ≤ 2,5 × LSN institutionnel sauf si métastases hépatiques soient présentes, auquel cas elles doivent être ≤ 5 × ULN. (f) Les participants doivent avoir une clairance de la créatinine de ≥ 45 ml/min estimée ou mesurée en utilisant la méthodologie standard du site d'investigation (par exemple, Cockcroft-Gault, Modification du régime alimentaire dans la maladie rénale, épidémiologie de la maladie rénale chronique. Collaboration, acide éthylènediamine-tétracétique ou urine de 24 heures) : $ClCr\ estimée = (140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids (kg)} (\times 0,85)$ $\text{créatinine sérique (mg/dL)} \times 72$	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
5.Le participant doit être capable d'avaler les comprimés entiers	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
En outre, les participants ne peuvent être inclus dans la cohorte A et la cohorte B que si tous les critères suivants sont réunis critères suivants s'appliquent, respectivement	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION ETUDE PLANETTE D5339C00001	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : Professeur GHIRINGHELLI PI : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Hélène DUROUX Poste 3460.

Cohorte A - aST		
1. Les participants doivent remplir tous les critères d'éligibilité du module 1 et du module de base	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
2. Disponibilité d'archives ou de spécimens frais de tumeurs FFPE pour le test central de la perte de protéine ATM par IHC et pour la confirmation de la mutation ATM par NGS. La soumission de l'échantillon est obligatoire pour s'inscrire. Si des échantillons d'archives sont soumis, ils doivent avoir été obtenus dans les 3 ans. Si un échantillon d'archives n'est pas disponible, un nouvel échantillon de tumeur standard peut être fourni. Le site doit se référer au manuel de pathologie pour les types de tissus acceptables pour l'analyse. Les échantillons provenant de biopsies osseuses et d'aspirations à l'aiguille fine ne sont pas acceptables.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
3. Participants atteints d'une TSa confirmée par un examen histologique (à l'exclusion des participants atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et d'un cancer de la prostate).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
4. Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
5. Preuve radiologique de la progression de la maladie lors d'un traitement précédent avant l'entrée dans l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Cohorte B - mCRPC		
1. Les participants doivent remplir tous les critères d'éligibilité du module 1 et du module de base	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
2. Disponibilité d'archives ou de spécimens frais de tumeurs FFPE pour le test central de la perte de protéine ATM par IHC et pour la confirmation de la mutation ATM par NGS. La soumission de l'échantillon est obligatoire pour s'inscrire. Si des échantillons d'archives sont soumis, ils doivent avoir été obtenus dans les 5 ans. Si un échantillon d'archives n'est pas disponible, un nouvel échantillon de tumeur standard peut être fourni. Le site doit se référer au manuel de pathologie pour les types de tissus acceptables pour l'analyse. Les échantillons provenant de biopsies osseuses et d'aspirations à l'aiguille fine ne sont pas acceptables.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
3. A déjà reçu et progressé sous au moins une NHA (par exemple, acétate d'abiratéronne, l'acétate d'abiratéronne, l'apalutamide et/ou l'enzalutamide) et au moins un régime de taxane pour le traitement du cancer de la prostate (sauf si le participant a des contre-indications aux taxanes).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
4. Participants atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, confirmé par l'histologie. Les participants dont la propagation de la maladie est limitée aux ganglions lymphatiques pelviens régionaux ou à une récurrence locale (par exemple, vessie, rectum) ne sont pas éligibles. ou une récurrence locale (par exemple, vessie, rectum) ne sont pas éligibles	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
5. Progression documentée du cancer de la prostate au moment de l'entrée dans l'étude sous privation androgénique ou après une orchidectomie bilatérale, selon l'évaluation de l'investigateur, avec un ou deux des éléments suivants : Progression radiographique basée sur les critères du PCWG3.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	

	CRITERES DE SELECTION ETUDE PLANETTE D5339C00001	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : Professeur GHIRINGHELLI PI : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Hélène DUROUX Poste 3460.

Progression de l'APS définie par un minimum de 3 taux d'APS croissants avec un intervalle de ≥ 1 semaine entre chaque détermination. La valeur de l'APS lors de la visite de dépistage de la partie 2 doit être ≥ 2 ng/mL ; les participants recevant des glucocorticoïdes systémiques pour le contrôle des symptômes doivent avoir une progression documentée pendant le traitement par glucocorticoïdes systémiques avant de commencer le cycle 1 le premier jour de l'intervention de l'étude.	
6. Un ou deux des éléments suivants : Maladie mesurable selon RECIST 1.1 (sauf lésions osseuses). Nombre de CTC défavorable ($\geq 5/7,5$ ml de sang) selon un test local ou central. La soumission d'une copie du résultat du test est obligatoire pour l'éligibilité. [Défavorable L'exigence d'une numération de CTC pour tous les participants par un test local ou central peut être introduite afin de garantir un nombre adéquat (environ $\geq 50\%$) de participants présentant une compte de CTC $\geq 5/7,5$ ml de sang]. Si le participant n'a pas de maladie mesurable, alors un test prospectif peut être effectué afin que le participant puisse s'inscrire.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> non
7. Taux sériques de testostérone ≤ 50 ng/dL ($\leq 1,75$ nmol/L) dans les (\leq) 28 jours précédant l'inclusion (non requis pour les participants après une orchidectomie bilatérale).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> non
8. Les participants sans castration chirurgicale préalable doivent prendre actuellement pendant au moins 4 semaines et être disposés à poursuivre un traitement par un analogue de la LH-RH (agoniste ou antagoniste) pendant toute la durée de la période d'intervention de l'étude	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION ETUDE PLANETTE D5339C00001	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : Professeur GHIRINGHELLI PI : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Hélène DUROUX Poste 3460.

Critères de non inclusion

Critères d'exclusion (Cohorte A [aST] et Cohorte B [mCRPC]) Les participants doivent répondre aux critères d'admissibilité décrits dans le module de base pour tous les participants (section 5.2) et ceux énumérés ci-dessous	
<p>1. L'une des maladies cardiaques suivantes, actuellement ou au cours des 6 derniers mois :</p> <p>Angine de poitrine instable. Insuffisance cardiaque congestive > Classe 2 telle que définie par la New York Heart Association (voir annexe C). Infarctus du myocarde aigu Arythmies ventriculaires ou supraventriculaires significatives (les participants présentant une fibrillation auriculaire chronique à débit contrôlé en l'absence d'autres anomalies cardiaques sont éligibles). Intervalle QT corrigé (QTc) moyen au repos > 470 msec obtenu à partir de 3 électrocardiogrammes (ECG) en 24 heures en utilisant la formule de Fredericia. Tout facteur qui augmente le risque d'allongement de l'intervalle QTc ou le risque d'événements arythmiques, tels qu'une insuffisance cardiaque, une hypokaliémie, un syndrome du QT long congénital, des antécédents familiaux famille immédiate du syndrome du QT long ou mort subite inexplicée avant l'âge de 40 ans.</p> <p>Pour la cohorte B (mCRPC), une chirurgie ou une intervention locale sur la prostate (à l'exclusion d'une biopsie de la prostate) au cours du cycle 1.</p>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<p>2. Les participants présentant des infections actives connues (c'est-à-dire l'hépatite B ou C, la tuberculose ou le COVID- 19).</p>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<p>3. Les participants considérés comme présentant un risque médical faible en raison d'un trouble médical grave et non contrôlé ou d'une infection active et non contrôlée, d'une maladie systémique non maligne ou d'une infection active et non contrôlée.</p> <p>Les exemples incluent, sans s'y limiter, une arythmie ventriculaire non contrôlée, un infarctus du myocarde récent (dans les 3 mois), une crise d'épilepsie majeure non contrôlée. (dans les 3 mois), infarctus du myocarde récent, crise d'épilepsie majeure non contrôlée, compression instable de la moelle épinière, syndrome de la veine cave supérieure, maladie pulmonaire bilatérale bilatérale interstitielle étendue sur une tomographie à haute résolution ou tout trouble psychiatrique qui l'obtention d'un consentement éclairé, et toute autre condition médicale qui, de l'avis de l'investigateur, place le patient dans une situation difficile. l'investigateur, expose le participant à un risque inacceptable de toxicité.</p>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<p>4. Participants présentant des métastases cérébrales symptomatiques non contrôlées. Une tomographie cérébrale avec contraste (IRM lorsque la tomographie est contre-indiquée), pour confirmer l'absence de métastases cérébrales, fait partie de l'évaluation initiale de la maladie pour les participants. l'absence de métastases cérébrales fait partie de l'évaluation initiale de la maladie pour les participants avec aST. Les participants présentant une compression de la moelle épinière, sauf s'ils</p>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION ETUDE PLANETTE D5339C00001	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : Professeur GHIRINGHELLI PI : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Hélène DUROUX Poste 3460.

<p>sont considérés comme ayant sauf s'ils ont reçu un traitement définitif et s'il est prouvé qu'ils sont cliniquement SD pendant 28 jours.</p> <p>Les participants qui ont subi une ou plusieurs crises d'épilepsie dans les 6 mois précédant l'étude ou qui sont actuellement traités avec des enzymes du cytochrome P450 de l'étude ou qui sont actuellement traités par des médicaments antiépileptiques pour des crises (l'utilisation de médicaments antiépileptiques pour contrôler la douleur est autorisée chez les participants ne souffrant pas de crises, sauf si le médicament est exclu en raison d'un problème de santé).</p> <p>est autorisée chez les participants ne souffrant pas de crises d'épilepsie, sauf si le médicament est exclu en raison de l'induction du CYP3A4.</p> <p>l'induction du CYP3A4 - phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital).</p> <p>Les participants ayant des antécédents de métastases du SNC traitées sont éligibles, à condition qu'ils remplissent tous les critères suivants : La maladie est présente en dehors du SNC. Aucune preuve clinique de progression depuis la fin du traitement dirigé vers le SNC. Un minimum de 3 semaines entre l'achèvement de la radiothérapie et le jour 1 du cycle 1, et récupération (grade ≤ 1) de toxicité aiguë significative, sans nécessité permanente de > 10 mg de prednisone par jour ou une dose équivalente d'un autre corticostéroïde. Si le participant est sous corticostéroïdes le participant devra recevoir une dose stable de corticostéroïdes, commencée au moins semaines avant l'intervention de l'étude.</p> <p>4a. Les participants dont l'INR est $\geq 1,5$ (à l'exception de ceux qui reçoivent des antagonistes de la vitamine K) ou qui présentent d'autres signes d'altération du fonctionnement du foie. d'autres signes d'altération de la fonction de synthèse hépatique.</p>	
5.Previous therapy with an ATR inhibitor	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
6.Any systemic anti-cancer therapy within 14 days or 5 half-lives (whichever is longer) of Cycle 1 Day 1. For biological therapeutics, including monoclonal antibodies and vaccines (eg, Sipuleucel-T), the minimum washout period shall be 28 days. The participant can receive a stable dose of bisphosphonates or denosumab for bone metastases, before and during the study as long as these were started at least 5 days prior to study intervention. <input type="checkbox"/> Agents such as 5- α reductase inhibitors (finasteride, dutasteride), oestrogen compounds (including estramustine) and megestrol are considered as anti-cancer agent in prostate cancer and prohibited within 14 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to study intervention. Ongoing treatment with LHRH analogs for prostate cancer are required in absence of prior bilateral orchiectomy	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
7.Exposure to a small molecule IP within 14 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to Cycle 1 Day 1.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8.Radiotherapy with a limited field of radiation for palliation within 1 week of the first dose of study intervention, with the exception of participants receiving radiation to more than 30% of the bone marrow or with a wide field of radiation who should not start study intervention within 21 days after radiation	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	CRITERES DE SELECTION ETUDE PLANETTE D5339C00001	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : Professeur GHIRINGHELLI PI : fghiringhelli@cgfl.fr <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	Arc : Hélène DUROUX Poste 3460.

9. Concomitant use of known strong CYP 3A inhibitors (eg itraconazole, telithromycin, clarithromycin, protease inhibitors boosted with ritonavir or cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) (Table 14). The required washout period prior to starting study intervention is 2 weeks	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
10. Concomitant use of known strong CYP 3A inducers (eg phenobarbital, enzalutamide, phenytoin, rifampicin, rifabutin, rifapentine, carbamazepine, nevirapine and St John's Wort) (Table 14). The required washout period prior to starting study intervention is 5 weeks for enzalutamide or phenobarbital and 3 weeks for other agents	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Date : _____

Signature de l'investigateur : _____