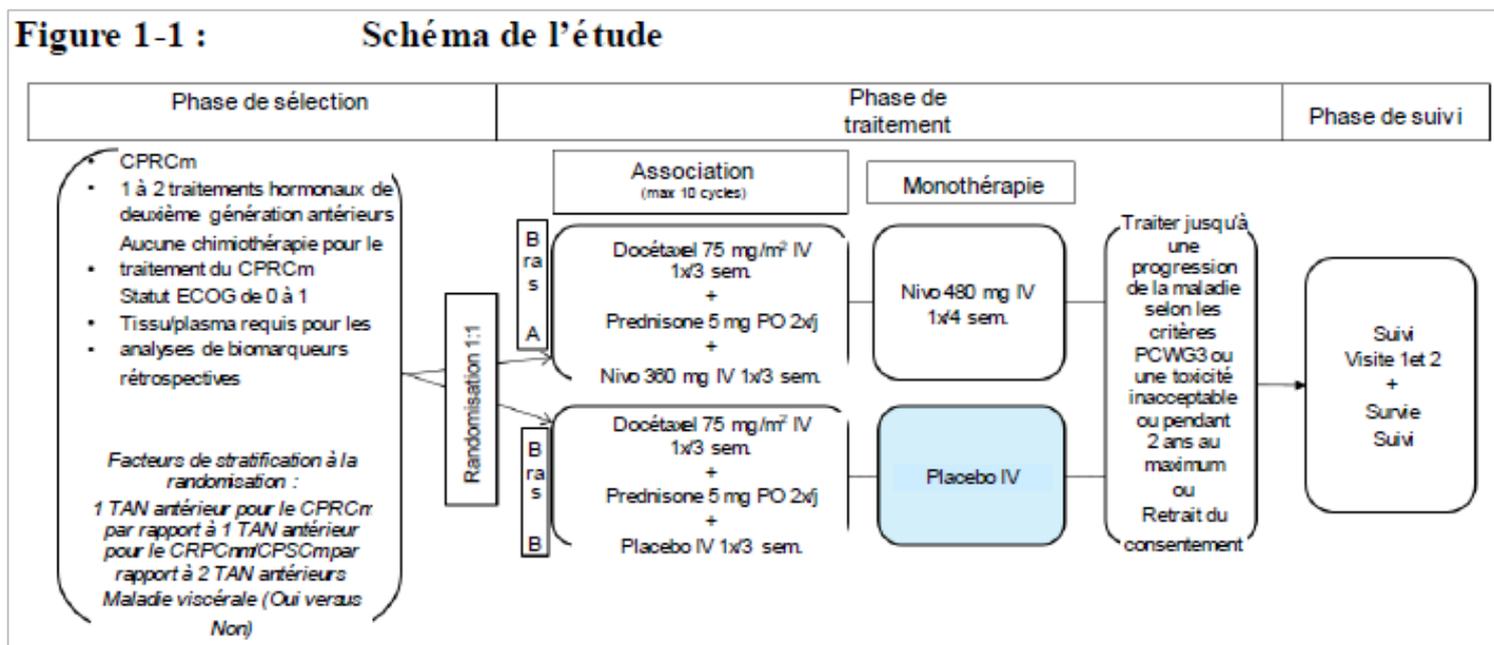


|   |  |  |
|---|--|--|
|  | <b>CRITERES DE SELECTION</b><br><br><b>ETUDE BMS CA209-7DX</b>                       | Identité patient<br>(coller étiquette patient) |
| Version 2.0 du<br>27/04/2021  | Investigateur en charge du patient :<br>.....<br>PI : Pr LADOIRE<br>Sladoire@cgfl.fr | Arc : Serife - poste 3740                      |

**Étude de phase 3, randomisée, en double aveugle portant sur nivolumab ou un placebo en association avec le docétaxel, chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CheckMate 7DX : essai clinique sur la voie de point de contrôle et le nivolumab Évaluation 7DX)**

**Figure 1-1 : Schéma de l'étude**



|   |  |  |
|---|--|--|
|  | <b>CRITERES DE SELECTION</b><br><br><b>ETUDE BMS CA209-7DX</b>                       | Identité patient<br>(coller étiquette patient) |
| Version 2.0 du<br>27/04/2021  | Investigateur en charge du patient :<br>.....<br>PI : Pr LADOIRE<br>Sladoire@cgfl.fr | Arc : Serife - poste 3740                      |

## 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 de consentement et dans le présent protocole   |  |
| 2. Confirmation histologique d'un adénocarcinome de la prostate. Le diagnostic doit être établi dans un rapport d'anatomopathologie et confirmé par l'investigateur.   | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 3. Preuve actuelle de maladie métastatique documentée par des lésions osseuses lors de la scintigraphie osseuse isotopique et/ou par des lésions des tissus mous lors de la TDM/l'IRM. Les métastases peuvent être localisées dans les ganglions lymphatiques régionaux (N1 selon les critères de stadification du comité mixte américain sur le cancer [American Joint Committee on Cancer, AJCC], 8 <sup>e</sup> édition) et/ou peuvent être des métastases à distance (M1 selon les critères de stadification de l'AJCC, 8 <sup>e</sup> édition).<br><br>- Les participants dont la propagation de la maladie est limitée aux ganglions lymphatiques pelviens régionaux (N1) mesurant au moins 2 cm dans l'axe court seront considérés comme étant éligibles.   | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 4. ECOG performance status 0-1   |  |
| 5. Une TPA en cours avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) ou une orchidectomie bilatérale (c.-à-d., castration chirurgicale ou médicale) confirmée par un niveau de testostérone $\leq 1,73$ nmol/l (50 ng/dl) lors de la visite de sélection. Les taux de castration de testostérone doivent être maintenus par des moyens médicaux ou chirurgicaux (analogues de l'hormone de libération de la lutéinostimuline [LHRH]/GnRH) tout au long de la conduite de l'étude. Pour les participants n'ayant pas effectué d'orchidectomie, ce traitement doit avoir été instauré au moins 4 semaines avant la première dose du traitement de l'étude et le traitement doit être poursuivi tout au long de l'étude.  | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 6. Progression documentée du cancer de la prostate selon les critères PCWG3 dans les 6 mois précédant la sélection avec au moins un des éléments suivants :<br><br>- Progression du taux de PSA* définie par au moins 2 élévations des taux de PSA avec un intervalle de $\geq 1$ semaine entre chaque détermination. La valeur du taux de PSA lors de la visite de sélection doit être $\geq 2$ $\mu\text{g/l}$ (2 ng/ml).<br>Remarque : Les participants ayant reçu un anti-androgène doivent présenter une progression du taux de PSA après le retrait ( $\geq 4$ semaines depuis la dernière administration de flutamide ou supérieur ou égal à 6 semaines depuis la dernière administration de bicalutamide ou de nilutamide)<br><br>- Progression radiographique de la maladie au niveau des tissus mous selon les critères RECIST 1.1.<br><br>- Progression radiographique de la maladie au niveau des os définie comme étant l'apparition de 2 nouvelles lésions osseuses ou plus sur une scintigraphie osseuse. | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |

|   |  |  |
|---|--|--|
|  | <b>CRITERES DE SELECTION</b><br><br><b>ETUDE BMS CA209-7DX</b>                       | Identité patient<br>(coller étiquette patient) |
| Version 2.0 du<br>27/04/2021  | Investigateur en charge du patient :<br>.....<br>PI : Pr LADOIRE<br>Sladoire@cgfl.fr | Arc : Serife - poste 3740                      |

|   |  |
|---|--|
| <p>7. Les participants naïfs de chimiothérapie pour le traitement d'un CPRCm et ayant reçu au moins 1, mais pas plus de 2 manipulations hormonales de deuxième génération (également connues comme étant de nouveaux traitements anti-androgènes [TAN], p. ex., y compris, mais sans s'y limiter, l'acétate d'abiratérone, l'enzalutamide, l'apalutamide, et le darolutamide) dans le contexte non métastatique récurrent et/ou le contexte métastatique* (1 traitement anti-androgène (TAN) au plus est autorisé dans le cadre du CPRCm) ou étant devenus intolérants au médicament. Les patients doivent avoir progressé pendant ou après des TAN ou présenter une intolérance au médicament documentée (c.-à-d., une toxicité inacceptable en dépit d'un traitement de soutien complet).</p> <p>* Si le même TAN a été administré plus d'une fois dans le cadre d'une maladie différente ou si un traitement interventionnel a été administré, ces TAN seront alors considérés comme des TAN distincts.</p>  |  |
| <p>8. Les participants recevant déjà des agents pour la prise en charge d'événements associés au squelette (EAS) sont autorisés à continuer leur traitement anti-résorption osseuse (y compris, mais sans s'y limiter, un bisphosphonate ou un inhibiteur du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa ligand) s'ils sont sous dose stable depuis plus de 28 jours avant le début du traitement de l'étude.</p>   | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| <p>9. Les traitements antérieurs par vaccin contre le cancer de la prostate (par ex. sipuleucel T), le radium 223, les manipulations hormonales de deuxième génération (p. ex., acétate d'abiratérone, enzalutamide, apalutamide et darolutamide), les anti-androgènes (p. ex., flutamide), le kétoconazole, le diéthylstilbestrol (DES) ou d'autres oestrogènes sont autorisés si un traitement a été achevé au moins 28 jours avant le début du traitement de l'étude. Remarque : le bicalutamide ou le nilutamide doivent être interrompus au moins 6 semaines avant le début du traitement de l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les participants ayant des antécédents de réponse à un anti-androgène ou à un inhibiteur de production surrénalienne d'androgènes et présentant une progression ultérieure sous cet anti-androgène doivent être évalués pour la réponse au retrait de l'anti-androgène pendant 4 semaines et doivent démontrer une progression de la maladie comme décrit dans le critère d'inclusion n° 2e dans le protocole et avoir cessé de recevoir l'anti-androgène avant le début du traitement de l'étude.</li> <li>- Pour les participants qui n'ont jamais répondu à des anti-androgènes, il n'est pas nécessaire de respecter une période d'observation de la réponse au retrait de l'anti-androgène.</li> </ul> | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| <p>10. Les participants doivent satisfaire l'un des critères suivants concernant la soumission de tissu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une quantité suffisante d'échantillons tumoraux provenant d'une biopsie récente (« fraîche ») (obtenue pendant la sélection) ; ou</li> <li>- Du tissu tumoral archivé sous la forme d'un bloc de tissus fixés au formol et inclus dans la paraffine (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) ou de lames de tissu tumoral non colorées (au moins 15 recommandées). L'échantillon doit, de préférence, avoir été obtenu dans un délai d'un an avant la date d'inclusion, soit à partir d'une lésion tumorale métastatique (de préférence), soit d'une lésion tumorale primitive sans irradiation préalable. Les échantillons tumoraux recueillis plus d'un an avant la date d'inclusion sont également acceptables ; ou</li> </ul>  | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |

|   |  |  |
|---|--|--|
|  | <b>CRITERES DE SELECTION</b><br><br><b>ETUDE BMS CA209-7DX</b>                                     | Identité patient<br>(coller étiquette patient) |
| Version 2.0 du<br>27/04/2021  | Investigateur en charge du patient :<br>.....<br>PI : <i>Pr LADOIRE</i><br><i>Sladoire@cgfl.fr</i> | Arc : Serife - poste 3740                      |

|   |  |
|---|--|
| <p>- Pour les participants atteints d'une maladie exclusivement osseuse, ou présentant des lésions des tissus mous inaccessibles, ou si la procédure de biopsie présente un risque clinique inacceptable pour le participant, la soumission de tissu tumoral obtenu à partir d'une biopsie fraîche n'est pas exigée. Un échantillon archivé de tissu MOU sous la forme d'un bloc FFPE ou de plusieurs lames non colorées doit être soumis, s'il est disponible.</p> <p>Remarque : Un échantillon tumoral peut provenir d'une biopsie au trocart, d'une biopsie à l'emporte-pièce, d'une biopsie excisionnelle, ou d'un échantillon chirurgical. Une aspiration à l'aiguille fine est inacceptable pour la soumission. Voir la section 9.8.1 pour des détails supplémentaires.</p> |  |
| 11. Age $\geq$ 18 ans au moment de la sélection   |  |
| 12. Les hommes qui sont sexuellement actifs doivent accepter de suivre les instructions pour des méthode(s) de contraception pour la durée du traitement par le docétaxel plus 5 demi-vies de traitement de l'étude plus 90 jours (durée du renouvellement des spermatozoïdes) pour un total de 6 mois après la dernière dose de docétaxel. Les participants masculins doivent s'abstenir de don de sperme pendant cette période.   | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |

|   |  |  |
|---|--|--|
|  | <b>CRITERES DE SELECTION</b><br><br><b>ETUDE BMS CA209-7DX</b>                       | Identité patient<br>(coller étiquette patient) |
| Version 2.0 du<br>27/04/2021  | Investigateur en charge du patient :<br>.....<br>PI : Pr LADOIRE<br>Sladoire@cgfl.fr | Arc : Serife - poste 3740                      |

## Critères de non inclusion

|   |  |
|---|--|
| 1. Participants présentant des métastases cérébrales actives. Les participants présentant des métastases cérébrales sont éligibles pour être inclus dans cette étude si les métastases cérébrales ont été traitées et si les examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM, sauf si cet examen est contre-indiqué, auquel cas une TDM est acceptable) n'ont révélé aucun signe de progression pendant au moins 4 semaines après la fin du traitement et dans les 28 jours précédant l'administration de la première dose de médicament de l'étude. Ces cas devraient être discutés avec le moniteur médical de BMS ou son représentant. Des lésions cérébrales précédemment irradiées ne sont pas considérées comme une maladie mesurable. | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 2. Les participants doivent avoir récupéré des effets d'une intervention chirurgicale majeure nécessitant une anesthésie générale ou d'une lésion traumatique significative au moins 14 jours avant le début du traitement de l'étude.  | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 3. Radiothérapie antérieure dans les 2 semaines précédant le début du traitement de l'étude. Les patients doivent avoir récupéré (c.-à-d. grade $\leq 1$ ou à la valeur de référence) des toxicités liées aux rayonnements.   | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 4. Toutes les toxicités attribuées à un traitement anticancéreux préalable, autres que l'alopecie et la fatigue, doivent être résolues au grade 1 ou à la valeur de référence avant l'administration du traitement de l'étude. Les participants présentant des toxicités attribuées à un traitement anticancéreux préalable dont la résolution n'est pas anticipée et qui entraînent des séquelles de longue durée, comme une neuropathie périphérique, après un traitement à base de platine, sont autorisés à participer. Les participants qui présentent une $\geq$ neuropathie périphérique de grade 2 sont exclus.   | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 5. Les participants atteints d'une maladie auto-immune active, connue ou suspectée. Les participants atteints de diabète de type 1, d'hypothyroïdie nécessitant seulement une hormonothérapie substitutive, d'affections cutanées (comme le vitiligo, le psoriasis ou l'alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique ou d'affections qui ne devraient pas réapparaître en l'absence d'un déclencheur externe peuvent être inclus.  | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 6. Les participants ayant reçu un vaccin vivant/atténué dans les 30 jours de la première dose dans l'étude.   | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 7. Démence, altération du statut mental ou toute pathologie psychiatrique qui empêcherait la compréhension ou la délivrance d'un consentement éclairé ou le remplissage d'un questionnaire sur la qualité de vie (QdV).   | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 8. Antécédents connus de positivité au test de dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou maladie liée au syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA). REMARQUE : Un test de dépistage du VIH doit être effectué dans tous les centres en Allemagne et lorsque cela est obligatoire localement (voir Annexe 9).  | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |

|   |  |  |
|---|--|--|
|  | <b>CRITERES DE SELECTION</b><br><br><b>ETUDE BMS CA209-7DX</b>                       | Identité patient<br>(coller étiquette patient) |
| Version 2.0 du<br>27/04/2021  | Investigateur en charge du patient :<br>.....<br>PI : Pr LADOIRE<br>Sladoire@cgfl.fr | Arc : Serife - poste 3740                      |

|  |  |
|--|--|
| 9. Les participants atteints de troubles médicaux graves ou non contrôlés qui, selon l'avis de l'investigateur, altéreraient la capacité du participant à recevoir le traitement du protocole ou compliqueraient l'interprétation des événements indésirables, comme une affection associée à une diarrhée fréquente.  | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 10. Une Maladie intercurrente non contrôlée y compris, mais sans s'y limiter, une infection en cours ou active, des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, un angor instable, une arythmie cardiaque ou une maladie psychiatrique/situation sociale, qui limiterait l'observance des exigences de l'étude. En outre, dans la cas d'une précédente infection au syndrome respiratoire aigu sévère du coronavirus 2 (SARS-CoV-2), les symptômes aigus doivent être résolus et, selon une évaluation de l'investigateur, en consultation avec le moniteur médical, il ne doit y avoir aucune séquelle qui exposerait le participant à un risque accru dans le cadre de la réception du traitement expérimental (voir la section 6.4.1). | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 11. Les participants ayant effectué un superscan par scintigraphie osseuse au radionucléide Technecium-99m ne sont pas éligibles pour l'étude. Un superscan est défini comme étant une scintigraphie osseuse qui montre une nette augmentation de la capture radioisotopique par le squelette par rapport aux tissus mous en association avec une activité rénale absente ou faible (absence de signe rénal).  | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 12. Tumeur maligne concomitante (présente pendant la sélection), exigeant un traitement ou antécédents d'une tumeur maligne antérieure active au cours des 2 années précédant la randomisation (à savoir que les participants ayant des antécédents de tumeur maligne sont éligibles si le traitement s'est terminé au moins 2 ans avant l'inclusion et si le participant ne présente aucun signe de maladie). Les participants présentant des antécédents de cancer cutané basocellulaire ou épidermoïde, de cancer des cellules cutanées ou de cancer non invasif ou in situ sont également éligibles.   | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 13. Les participants atteints d'une affection nécessitant un traitement systémique avec soit des corticoïdes (> 10 mg quotidiens d'équivalent prednisone), soit d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant le début du traitement de l'étude. Les stéroïdes inhalés ou topiques et les stéroïdes de remplacement surrénalien à des doses > 10 mg par jour d'équivalent prednisone sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.  | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 14. Traitement antérieur par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 ou anti-CTLA-4 ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement les voies de costimulation de lymphocyte T ou de point de contrôle.   | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 15. Traitement antérieur par docétaxel ou par un autre agent chimiothérapeutique pour le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique. Un traitement antérieur par docétaxel pour le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration est autorisé si <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 12 mois se sont écoulés depuis la dernière dose de docétaxel.  | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 16. Traitement par médicaments complémentaires (p. ex., compléments à base de plantes ou médecine traditionnelle chinoise) pour traiter la maladie à l'étude, dans les 2 semaines précédant le début du traitement de l'étude. Ces médicaments sont autorisés s'ils sont utilisés comme soins de soutien (consulter la section 7.7.1 pour connaître les autres traitements interdits).   | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |

|   |  |  |
|---|--|--|
|  | <b>CRITERES DE SELECTION</b><br><br><b>ETUDE BMS CA209-7DX</b>                       | Identité patient<br>(coller étiquette patient) |
| Version 2.0 du<br>27/04/2021  | Investigateur en charge du patient :<br>.....<br>PI : Pr LADOIRE<br>Sladoire@cgfl.fr | Arc : Serife - poste 3740                      |

|   |  |
|---|--|
| 17. Les participants actuellement inclus dans d'autres essais interventionnels, y compris ceux pour la maladie au coronavirus 2019 (COVID-19), ne peuvent pas participer aux essais cliniques de BMS tant que n'est pas achevée la période de sevrage spécifique au protocole. Si un participant à l'étude a reçu un vaccin expérimental contre la COVID-19, ou un autre produit expérimental destiné à traiter ou à prévenir la COVID-19 avant la sélection, l'inclusion doit alors être retardée jusqu'à la stabilisation de l'impact biologique du vaccin ou du produit expérimental, selon ce qui est déterminé par une discussion entre l'investigateur et le moniteur médical.  | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 18. Physical and Laboratory Test Findings<br>a) WBC < 2000/ $\mu$ L<br>b) Neutrophils < 1500/ $\mu$ L<br>c) Platelets < 100*10 <sup>3</sup> / $\mu$ L<br>d) Hemoglobin < 9.0 g/dL<br>e) Serum creatinine > 1.5 x upper limit of normal (ULN), unless creatinine clearance $\geq$ 40 mL/min (measured or calculated using the Cockcroft-Gault formula)<br>f) AST/ALT > 3.0 x ULN<br>g) Total bilirubin > 1.0 x ULN (except participants with Gilbert Syndrome who must have a total bilirubin level of < 3.0 x ULN)<br>h) Any positive test result for hepatitis B virus or hepatitis C virus indicating presence of virus, eg Hepatitis B surface antigen (HBsAg, Australia antigen) positive, or Hepatitis C antibody (anti-HCV) positive (except if HCV-RNA negative)<br>i) AST and/or ALT > 1.5 x ULN concomitant with alkaline phosphatase > 2.5 x ULN. | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 19. Antécédents d'allergie ou d'hypersensibilité à l'étude des composants du médicament.<br>Antécédents d'hypersensibilité au docétaxel ou au polysorbate 80  | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |
| 20. Prisonniers ou participants incarcérés involontairement.<br>Les participants qui sont détenus d'obligation pour le traitement d'une maladie psychiatrique ou physique.  | <input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non |

Date :

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