	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE XL184-315</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : ..... PI : Sylvain LADOIRE Mail : <a href="mailto:sladoire@cgfl.fr">sladoire@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	ARC : <b>Sandra TURLLOT</b>  Poste : 3409

« XL 184-315 »


**Étude de phase 3, randomisée, en ouvert et contrôlée, évaluant le cabozantinib (XL184) en association avec l'atézolizumab vs un deuxième traitement hormonal novateur (THN) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique et résistant à la castration.**

<p><b>Bras expérimental (290 patients) :</b></p> <p style="padding-left: 40px;">Cabozantinib (40 mg po 1x/j) + atézolizumab (1 200 mg IV q3s)</p> <p><b>Bras contrôle (290 patients) :</b></p> <p style="padding-left: 40px;">Abiratérone (1 000 mg po 1x/j) + prednisone (5 mg po 2x/j) OU enzalutamide (160 mg po 1x/j)</p>
---


**VALIDATION DES CRITERES DE SELECTION**

**Critères d'inclusion :**

1. Hommes atteints d'un adénocarcinome histologiquement ou cytologiquement confirmé de la prostate. <i>Remarque : La différenciation neuroendocrine et d'autres caractéristiques histologiques sont autorisées si l'adénocarcinome est l'histologie primaire.</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2. Traitement antérieur par un seul et unique THN (p. ex, abiratérone, apalutamide, darolutamide ou enzalutamide) pour un cancer de la prostate sensible à la castration localement avancé (T3 ou T4) ou un cancer de la prostate sensible à la castration métastatique, CPRC M0 et/ou CPRCm. Les patients doivent avoir présenté une augmentation du taux de PSA ou une progression radiographique lors de leur THN précédent, comme décrit ci-dessus. <i>Remarque : Les patients peuvent avoir déjà reçu une chimiothérapie à base de taxanes pour un cancer de la prostate sensible à la castration métastatique, mais aucun autre traitement systémique non hormonal approuvé ou expérimental pour le CPRCm.</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3. Testostérone sérique $\leq 50$ ng/dl ( $\leq 1,73$ nmol/l) au moment de la sélection : <b>A COCHER</b> <input type="checkbox"/> Orchidectomie bilatérale OU <input type="checkbox"/> Traitement en cours par privation androgénique avec un agoniste/antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) (castration chirurgicale ou médicale)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4. Maladie métastatique (tissus mous extrapelviens) mesurable selon l'évaluation de l'investigateur, comme défini par au moins un des critères suivants : <b>A COCHER</b>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE XL184-315</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : ..... <b>PI : Sylvain LADOIRE</b> Mail : <a href="mailto:sladoire@cgfl.fr">sladoire@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	ARC : <b>Sandra TURLOT</b>  Poste : 3409


<input type="checkbox"/> Maladie viscérale mesurable (p. ex, surrénales, rein, foie, poumon, pancréas, rate) selon les critères RECIST 1.1 OU <input type="checkbox"/> Adénopathie extrapelvienne mesurable (c.-à-d. une adénopathie au-dessus du carrefour aortique).	
5. Progression de la maladie au moment de l'inclusion dans l'étude, comme défini par au moins un des deux critères suivants : <b>A COCHER</b> <input type="checkbox"/> Progression de l'antigène prostatique spécifique (PSA) définie par un minimum de 2 valeurs croissantes du PSA à partir de 3 ou 4 évaluations consécutives avec un intervalle d'au moins 7 jours entre les évaluations. <b>Dates PSA :</b> ___/___/___, ___/___/___, ___/___/___, ___/___/___ <i>Remarque : Si le patient est admissible uniquement en raison de la progression du taux de PSA, la valeur de sélection du taux de PSA doit être d'au moins 2 ng/ml (2 µg/l) et la valeur admissible la plus ancienne doit avoir été établie à partir d'un échantillon sanguin prélevé au plus tard un an avant la signature du formulaire de consentement éclairé (FCE), jusqu'à une diminution du taux de PSA est autorisée, à condition qu'il ne s'agisse pas de la valeur la plus récente. Si le laboratoire de l'étude est le laboratoire local où les échantillons de sang du patient ont été prélevés, le taux de PSA de sélection du laboratoire local doit être le plus élevé.</i> <input type="checkbox"/> Progression de la maladie (PM) dans les tissus mous, selon l'investigateur. <i>Remarque : Les patients présentant uniquement une progression de la maladie osseuse ne sont pas admissibles.</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
6. Âge $\geq$ 18 ans ou répondant à la définition d'adulte du pays, selon l'âge le plus élevé, le jour du consentement.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
7. Indice de performance ECOG de 0 ou 1.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8. Rétablissement au niveau de référence ou à un grade $\leq$ 1 selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) v5 des toxicités liées à tout traitement antérieur, à moins que le ou les EI ne soient cliniquement non significatifs et/ou stables dans le cadre d'un traitement de soutien, de l'avis de l'investigateur.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
9. Fonction adéquate des organes et de la moelle, d'après toutes les évaluations de laboratoire suivantes à partir d'échantillons obtenus dans les 21 jours précédant la randomisation : a. Nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq$ 1500/mm <sup>3</sup> ( $\geq$ 1,5 $\times$ 10 <sup>9</sup> /l) sans facteur de stimulation des colonies de granulocytes dans les 2 semaines précédant le prélèvement de l'échantillon de laboratoire de sélection. b. Plaquettes $\geq$ 100 000/mm <sup>3</sup> ( $\geq$ 100 $\times$ 10 <sup>9</sup> /l) sans transfusion dans les 2 semaines précédant le prélèvement d'un échantillon de laboratoire de sélection. c. Hémoglobine $\geq$ 9 g/dl ( $\geq$ 90 g/l) sans transfusion dans la semaine précédant le prélèvement d'un échantillon de laboratoire de sélection. d. Bilirubine sérique $\leq$ 1,5 x la limite supérieure de la normale (LSN). <i>Remarque : Les patients atteints de la maladie de Gilbert ou d'hyperbilirubinémie non conjuguée et présentant un taux de bilirubine sérique <math>\leq</math> 3 <math>\times</math> LSN peuvent être inclus.</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE XL184-315</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : ..... <b>PI : Sylvain LADOIRE</b> Mail : <a href="mailto:sladoire@cgfl.fr">sladoire@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	ARC : <b>Sandra TURLOT</b>  Poste : 3409


<p>e. Alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT) sériques, toutes deux <math>\leq 3 \times</math> LSN. Les patients présentant des métastases hépatiques connues peuvent être inclus avec l'ALAT et l'ASAT sériques <math>\leq 5 \times</math> LSN.</p> <p>f. Créatinine sérique <math>\leq 1,5 \times</math> LSN ou clairance de la créatinine calculée <math>\geq 40</math> ml/min en utilisant l'équation de Cockcroft-Gault : <math>(140 - \text{âge}) \times \text{poids}(\text{kg}) / (\text{créatinine sérique} [\text{mg/dl}] \times 72)</math>.</p> <p>g. Rapport protéines/créatinine dans l'urine (RPCU) <math>\leq 1</math> mg/mg (<math>\leq 113,1</math> mg/mmol) ou protéines dans les urines de 24 heures <math>&lt; 1</math> g.</p> <p>h. Test négatif de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs).</p> <p>i. Test de détection des anticorps du virus de l'hépatite C (VHC) négatif ou test de détection des anticorps du VHC positif suivi d'un test d'ARN du VHC négatif et absence de traitement anti-VHC en cours.</p> <p><i>Remarque : Le test de l'ARN du VHC sera réalisé uniquement pour les patients qui présentent un test de détection d'anticorps du VHC positif.</i></p>	
10. Comprendre et être capable de se conformer aux exigences du protocole, y compris les visites prévues, le plan de traitement, les analyses de laboratoire et toutes les autres procédures de l'étude. Preuve d'un FCE signé et daté, indiquant que le patient a été informé de tous les aspects pertinents de l'étude, avant toute évaluation de sélection, à l'exception des procédures effectuées dans le cadre du traitement standard dans la fenêtre de sélection.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
11. Les patients fertiles sexuellement actifs et leurs partenaires féminines doivent accepter d'utiliser des méthodes de contraception très efficaces pendant la durée de l'étude et pendant 4 mois (16 semaines) après la dernière dose de cabozantinib dans le bras expérimental (cabozantinib + atézolizumab), 3 semaines après la dernière dose d'abiratéron (bras contrôle) ou 3 mois (12 semaines) après la dernière dose d'enzalutamide (bras contrôle). Une méthode contraceptive de barrière (p. ex, un préservatif) est également requise. De plus, les hommes doivent s'engager à ne pas faire de dons de sperme pendant ces mêmes périodes.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NA

**Critères de non inclusion :**


1. Les seuls signes de métastases sont une adénopathie sous le carrefour aortique, une maladie des tissus mous non mesurable (viscérale ou adénopathique) selon les critères RECIST 1.1 ou une maladie osseuse uniquement.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2. Toute thérapie antérieure non hormonale amorcée pour le traitement d'un CPRCm.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3. Avoir reçu de l'abiratéron dans la semaine, de la cyprotérone dans les 10 jours ou du flutamide, du nilutamide, du bicalutamide, de l'enzalutamide ou d'autres inhibiteurs des récepteurs des androgènes dans les 2 semaines précédant la randomisation. <i>Note : Les patients qui reçoivent un traitement préalable par l'enzalutamide, le bicalutamide, le flutamide ou le nilutamide en monothérapie sans TPA au moment de la sélection ne sont pas éligibles, sauf si une orchidectomie bilatérale a déjà été réalisée.</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4. Radiothérapie dans les 4 semaines (2 semaines pour les métastases osseuses) avant la randomisation. Les patients présentant des complications cliniquement pertinentes en cours résultant d'une radiothérapie préalable ne sont pas admissibles.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE XL184-315</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : ..... <b>PI : Sylvain LADOIRE</b> Mail : <a href="mailto:sladoire@cgfl.fr">sladoire@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	ARC : <b>Sandra TURLLOT</b>  Poste : 3409


5. Métastases cérébrales connues ou maladie épidurale crânienne, à moins d'avoir été traitées correctement par radiothérapie, radiochirurgie ou chirurgie majeure (p. ex, ablation ou biopsie des métastases cérébrales) et d'être cliniquement stables pendant au moins 4 semaines avant la randomisation.  <i>Remarque : Les patients qui présentent des symptômes neurologiques en raison de leur maladie du SNC ou qui reçoivent un traitement systémique par corticoïdes pour leur maladie du SNC ne sont pas admissibles.</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
6. Compression de la moelle épinière symptomatique ou imminente ou syndrome de la queue de cheval.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
7. Anticoagulation concomitante avec des anticoagulants oraux, à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous. a. Les anticoagulants autorisés sont les suivants : i. Utilisation prophylactique d'aspirine à faible dose pour la cardioprotection (conformément aux directives locales applicables) et les héparines de faible poids moléculaire (HFPM) à faible dose. ii. Doses thérapeutiques d'HFPM ou inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban, edoxaban et apixaban) chez des patients sans métastases cérébrales connues qui reçoivent une dose stable de l'anticoagulant pendant au moins 1 semaine avant la randomisation et sans complications hémorragiques cliniquement significatives du schéma d'anticoagulation ou de la tumeur.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8. Administration d'un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant la randomisation. L'utilisation de vaccins inactivés (tués) pour la prévention des maladies infectieuses est autorisée.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
9. Traitement systémique par des corticoïdes (> 10 mg d'équivalent de prednisone par jour) ou d'autres médicaments immunosuppresseurs, ou toute affection nécessitant l'administration de ces médicaments, dans les 14 jours précédant la randomisation. Les patients présentant des métastases cérébrales nécessitant un corticoïde systémique à n'importe quelle dose ne sont pas admissibles.  <i>Remarque : La prednisone (5 mg po 2x/j) doit être utilisée avec l'abiratérone. Les stéroïdes inhalés, intranasaux, intra-articulaires et topiques sont autorisés. Des doses de stéroïdes de remplacement surrénalien &gt; 10 mg d'équivalent de prednisone par jour sont autorisées en l'absence de maladie auto-immune active (p. ex, en présence de métastases surrénaliennes). L'utilisation transitoire à court terme de corticoïdes systémiques pour des maladies allergiques (p. ex, allergie aux produits de contraste) est également autorisée.</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
10. Maladie intercurrente ou récente non maîtrisée et importante qui peut entraver l'interprétation des données sur la sécurité d'emploi, notamment les affections suivantes : a. Maladies cardiovasculaires et cardiaques : i. Insuffisance cardiaque congestive (ICC) de classe III ou IV selon la définition de la New York Heart Association, angine de poitrine instable, arythmies cardiaques graves (p. ex, flutter ventriculaire, fibrillation ventriculaire, torsades de pointes) dans les six mois précédant la randomisation.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE XL184-315</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : ..... <b>PI : Sylvain LADOIRE</b> Mail : <a href="mailto:sladoire@cgfl.fr">sladoire@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	ARC : <b>Sandra TURLLOT</b>  Poste : 3409

<p>ii. Hypertension non maîtrisée définie comme une tension artérielle (TA) systolique &gt;150 mm Hg ou diastolique &gt;90 mm Hg persistante malgré un traitement antihypertenseur optimal.</p> <p>iii. AVC, accident ischémique transitoire [AIT], infarctus du myocarde ou autre événement ischémique ou thromboembolique symptomatique (p. ex, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire [TVP/EP]) dans les 6 mois précédant la randomisation.  <i>Remarques : Dès l’approbation du promoteur, les patients ayant reçu un diagnostic de TVP ou d’EP sous-segmentaire fortuite dans les 6 mois sont admis s’ils sont asymptomatiques et stables au moment de la sélection et traités par HFPM ou inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban, edoxaban et apixaban) pendant au moins 1 semaine avant la randomisation. Une maladie de la substance blanche du cerveau non symptomatique est acceptable.</i></p> <p>iv. Antécédents d’autres facteurs de risque significatifs pour les torsades de pointes (p. ex, syndrome du QT long).</p> <p>b. Trouble neuropsychiatrique (y compris les idées suicidaires actives) susceptible de nuire à la capacité de donner un consentement éclairé ou de se conformer aux exigences du protocole.</p> <p>c. Troubles gastro-intestinaux (GI), y compris ceux qui affectent l’absorption ou qui sont associés à un risque élevé de perforation ou de formation de fistules :</p> <p>i. Tumeurs envahissant le tube digestif, ulcère gastro-duodéal actif, pancréatite aiguë, obstruction aiguë du canal pancréatique ou biliaire, appendicite, cholangite, cholécystite, diverticulite, obstruction de la sortie de l’estomac ou maladie inflammatoire de l’intestin (p. ex, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique).</p> <p>ii. Fistule abdominale, obstruction intestinale, perforation GI ou abcès intra-abdominal dans les 6 mois précédant la randomisation.  <i>Remarque : Les patients présentant des abcès intra-abdominaux sont éligibles si la guérison complète a été confirmée avant la randomisation.</i></p> <p>d. Hémoptysie de &gt; 2,5 ml de sang rouge, hématurie cliniquement significative, hématurie, coagulopathie ou autres antécédents de saignement significatif (p. ex, hémorragie pulmonaire) dans les 3 mois précédant la randomisation.</p> <p>e. Lésion(s) pulmonaire(s) cavitaire(s) connue(s) ou manifestation connue de maladie endobronchique.</p> <p>f. Lésions envahissant les vaisseaux sanguins pulmonaires majeurs.</p> <p>g. Autres troubles cliniquement significatifs, comme :</p> <p>i. Toute maladie auto-immune active, connue ou soupçonnée (voir l’annexe F pour une liste complète des maladies auto-immunes et des déficiences immunitaires).  <i>Remarque : Les patients atteints de diabète sucré de type I, de troubles cutanés (comme le vitiligo, le psoriasis ou l’alopécie) ne nécessitant pas de traitement systémique ou d’affections qui ne devraient pas récidiver en l’absence d’un déclencheur externe peuvent être inclus.</i></p> <p>ii. Toute infection active nécessitant un traitement systémique.</p>	
--	--

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE XL184-315</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : ..... <b>PI : Sylvain LADOIRE</b> Mail : <a href="mailto:sladoire@cgfl.fr">sladoire@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	ARC : <b>Sandra TURLLOT</b>  Poste : 3409

<p><i>Remarque : Les patients recevant une antibiothérapie orale (y compris prophylactique) sans symptômes d'infection à la randomisation ou un traitement oral par valaciclovir (valacyclovir) sont éligibles.</i></p> <p>iii. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) connu ou maladie liée au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).</p> <p><i>Remarque : Le test de dépistage du VIH sera effectué au moment de la sélection si et comme le requiert la réglementation locale.</i></p> <p>iv. Tuberculose active.</p> <p>v. Antécédents connus de COVID-19, sauf si le patient a démontré son rétablissement de la maladie au moins 30 jours avant la randomisation.</p> <p>vi. Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumonie organisée, de pneumonie d'origine médicamenteuse, de pneumonie idiopathique ou signes de pneumonie active à la TDM thoracique de sélection.</p> <p>vii. Plaie/ulcère/fracture osseuse grave qui ne guérit pas selon l'avis de l'investigateur.</p> <p>viii. Syndrome de malabsorption cliniquement significative selon l'avis de l'investigateur.</p> <p>ix. Hypothyroïdie symptomatique non compensée sur le plan pharmacologique.</p> <p><i>Remarque : L'hypothyroïdie asymptomatique ne nécessitant qu'un remplacement hormonal est autorisée.</i></p> <p>x. Insuffisance hépatique modérée à sévère (Child-Pugh B ou C) ou cirrhose connue.</p> <p>xi. Nécessité de pratiquer une hémodialyse ou dialyse péritonéale.</p> <p>xii. Antécédents de greffe d'organe solide.</p>	
<p>11. Chirurgie majeure (p. ex, prostatectomie, chirurgie GI, ablation ou biopsie de métastases cérébrales) dans les 4 semaines précédant la randomisation. Interventions chirurgicales mineures (p. ex, biopsie à l'aiguille fine) dans les 10 jours précédant la randomisation. Les patients doivent présenter une cicatrisation complète avant la randomisation après avoir effectué une chirurgie majeure ou mineure. Les patients présentant des complications pertinentes en cours résultant d'une chirurgie préalable ne sont pas admissibles.</p>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<p>12. Intervalle QT corrigé calculé par la formule de Fridericia (QTcF) &gt; 480 ms à l'électrocardiogramme (ECG) dans les 21 jours précédant la randomisation.</p> <p><i>Remarque : Si un seul ECG montre un QTcF avec une valeur absolue &gt; 480 ms, deux ECG supplémentaires à des intervalles d'environ 3 minutes doivent être effectués dans les 30 minutes suivant l'ECG initial et la moyenne des trois résultats consécutifs pour le QTcF doit être ≤ 480 ms pour que le patient soit admissible.</i></p> <p><i>Remarque : Cette exigence ne s'applique pas si le patient est porteur d'un stimulateur cardiaque permanent ou présente des antécédents de bloc de branche asymptomatique en l'absence d'ischémie cardiaque.</i></p>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<p>13. Incapacité ou refus d'avaler les comprimés ou de recevoir une administration IV.</p>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	<b>CRITERES DE SELECTION</b>  <b>ETUDE XL184-315</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : ..... <b>PI : Sylvain LADOIRE</b> Mail : <a href="mailto:sladoire@cgfl.fr">sladoire@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient          externe au CGFL</i>	ARC : <b>Sandra TURLLOT</b>  Poste : 3409

14. Allergie ou hypersensibilité antérieurement identifiée aux composants des formulations du traitement de l'étude ou antécédents de réactions sévères liées à la perfusion aux anticorps monoclonaux. Les patients présentant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose galactose sont également exclus.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
15. Toute autre tumeur maligne active au moment de la randomisation ou tout diagnostic d'une autre tumeur maligne dans les 2 ans précédant la randomisation qui nécessite un traitement actif, à l'exception des cancers localement guérissables qui ont été apparemment guéris, comme le cancer de la peau basocellulaire ou épidermoïde ou le carcinome in situ du sein.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

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

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