



Amendement 3 au protocole 20230005 du 23 septembre 2025

Calendrier des activités

Tableau 11. Calendrier des activités - Groupe Xaluritamig

Procédure ^{a, b}	Sélection	Traitement à l'étude ^{b, i, k} (cycles de 28 jours)										FdT ^c	Suivi de l'innocuité ^d	Suivi à long terme ^e	Notes		
		Cycle 1								Cycles 2+							
		1		2		3		4		1	3						
Semaine	Jour	-28 à 0	1	2 ^o	8	9 ^o	15	16 ^o	22	23 ^o	1	15					
ÉVALUATION GÉNÉRALE/DE L'INNOCUITÉ																	
Consentement(s) éclairé(s)	X																Étude principale et formulaire(s) de consentement éclairé associé(s), le cas échéant.
Critères d'inclusion et d'exclusion	X																
Données démographiques	X																
Examens cliniques ^h	X	(X)		(X)		(X)		(X)		(X)	(X)	(X)	(X)	(X)			(X) Examen ciblé des systèmes/examen clinique ciblé, si cela est cliniquement indiqué. Voir la section 8.2.5 du protocole.
Examen neurologique ^h		X															Un examen neurologique est requis à tout moment après la randomisation et avant l'administration du J1C1. Pendant le traitement, un examen neurologique n'est requis que si cela est cliniquement indiqué. Voir la section 8.2.7 du protocole.
Mesures cliniques	X	X									X		X	X			Taille mesurée à la Sélection uniquement. Voir la section 8.2.6 du protocole.
Antécédents médicaux	X																
Antécédents de consommation de substances	X																Substances : alcool, tabac, drogues
ECG à 12 dérivations ^h	X																X
Paramètres vitaux ^h	X	(X)		[X]		[X]		[X]		[X]	"X"	"X"	X	X			Comprend la tension artérielle systolique/diastolique, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, l'oxymétrie de pouls et la température. Voir la section 8.4.1 du protocole. (X) Les signes vitaux sont relevés avant la perfusion, FdP, 4 à 6 heures après la FdP et avant la sortie. [X] Les signes vitaux sont relevés avant la perfusion, FdP et 1 heure après la FdP. "X" Les signes vitaux sont relevés avant la perfusion et FdP.
ECOG PS	X	X										(X)	X	X			(X) J1C3 et un cycle sur deux par la suite.
Échocardiogramme	(X)																(X) Uniquement chez les patients ayant des antécédents connus de maladie cardiaque (IM, angine de poitrine, PAC, angioplastie, pose d'un stent).
Événements indésirables																	En continu tout au long de l'étude, jusqu'à la fin du Suivi de l'innocuité

Tableau 1-1. Calendrier des activités - Groupe Xaluritamig (suite)

Procédure ^{a, b}	Sélection	Traitement à l'étude ^{b, i, k} (cycles de 28 jours)										FdT ^c	Suivi de l'innocuité ^d	Suivi à long terme ^e	Notes
		Cycle 1								Cycles 2+					
		1	2	3	4	1	3								
Semaine		1	2 ^g	8	9 ^g	15	16 ^g	22	23 ^g	1	15				
Jour	-28 à 0	1	2 ^g	8	9 ^g	15	16 ^g	22	23 ^g	1	15				
ÉVALUATION GÉNÉRALE/DE L'INNOCUITÉ (SUITE)															
Événements indésirables graves		En continu tout au long de l'étude, jusqu'à la fin du Suivi de l'innocuité											(X)		(X) Durant la phase de suivi à long terme et après la fin de l'étude, les événements indésirables graves qui pourraient être liés au médicament expérimental et dont l'investigateur prend connaissance seront transmis à Amgen. Voir la section 8.4.5.1.4 du protocole pour de plus amples détails.
Examen des thérapies antérieures	X														
Examen des traitements concomitants		En continu tout au long de l'étude, jusqu'à la fin du Suivi de l'innocuité													
Traitement anticancéreux subséquent												X	X		
Statut vital													X		
ANALYSES BIOLOGIQUES LOCALES ⁱ															
NFS avec analyse différentielle ^h	X	X			X					X		X	X		Un délai de moins 3 jours s'applique à ces évaluations.
Biochimie ^h	X	X			X					X		X	X		
PSA	X	X						X		(X)		X	X		X À recueillir lors des visites d'administration, en plus du calendrier indiquant (X).
LDH	X	X						X		(X)		X	X		(X) Recueilli toutes les 8 semaines (± 7 jours) à partir de la date de randomisation pendant les 48 premières semaines, puis toutes les 12 semaines (± 14 jours) par la suite (devrait correspondre au calendrier des évaluations par imagerie).
Sérologie de l'hépatite et du VIH	(X)														(X) Nécessaire uniquement pour les patients ayant des antécédents connus d'infection au VIH, à l'hépatite B ou à l'hépatite C ou ceux considérés comme étant à risque.
Testostérone	X														
ANALYSES BIOLOGIQUES CENTRALES ⁱ															
PSA		X						X		(X)		X			X À recueillir lors des visites d'administration, en plus du calendrier indiquant (X).
ADNtc		X						X		(X)		X	X		(X) Recueilli toutes les 8 semaines (± 7 jours) à partir de la date de randomisation pendant les 48 premières semaines, puis toutes les 12 semaines (± 14 jours) par la suite (devrait correspondre au calendrier des évaluations par imagerie).
PBMC		X						X		(X)		X			(X) Recueilli toutes les 8 semaines (± 7 jours) à partir de la date de randomisation pendant les 48 premières semaines, puis toutes les 12 semaines (± 14 jours) par la suite (devrait correspondre au calendrier des évaluations par imagerie).
Anticorps anti-xaluritamig		X								X		X	X		
Salive (PG facultative)	X														Obtenir la confirmation que le(s) formulaire(s) de consentement éclairé relatif(s) à la PG a(ont) été signé(s) avant d'effectuer des procédures pharmacogénétiques.
Créatine kinase		X								X		X	X		

Tableau 1-1. Calendrier des activités - Groupe Xaluritamig (suite)

Procédure ^{a, b}	Sélection	Traitement à l'étude ^{b, i, k} (cycles de 28 jours)										FdT ^c	Suivi de l'innocuité ^d	Suivi à long terme ^e	Notes	
		Cycle 1								Cycles 2+						
		1	2	3	4	1	3									
Semaine																
Jour	-28 à 0	1	2 ^o	8	9 ^o	15	16 ^o	22	23 ^o	1	15					
ANALYSES BIOLOGIQUES CENTRALES ^l (SUITE)																
Échantillon tumoral archivé (biopsie archivée ou échantillon de prostatectomie radicale)	X															Un échantillon tumoral archivé, prélevé de préférence dans les 2 ans précédant la signature du consentement éclairé, doit être fourni avant le J1C1, le cas échéant. D'autres biopsies pourront être prélevées dans le cadre de l'étude à la discrétion de l'investigateur, à condition que le patient ait été dûment informé et ait donné son consentement écrit.
ÉVALUATIONS PK/PD ÉPARSES (POUR TOUS LES PATIENTS SAUF CEUX QUI PARTICIPENT À L'ÉTUDE PK/PD SECONDAIRE INTENSIVE)																
PK (éparse)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)	(X)	X	X			X : Recueil d'un échantillon PK (X) : Prélèvement d'échantillons PK avant la perfusion et FdP
Cytokines (éparse)		(X)								[X]		X				X : Prélèvement d'un échantillon de cytokine (X) : Prélèvement d'échantillons de cytokine avant la perfusion et 6 heures après la FdP. [X] : Prélèvement d'échantillons de cytokine aux J1C2 et J1C3 avant la perfusion uniquement.
ÉVALUATIONS PK/PD INTENSIVES (UNIQUEMENT LES PATIENTS DE L'ÉTUDE PK/PD SECONDAIRE INTENSIVE)																
Consentement éclairé à l'étude PK/PD secondaire		X														À effectuer avant toute procédure de prélèvement d'échantillon PK/PD.
PK (intensive)		(X) ^f		[X]		[X]		"X"		[X]	[X]	X	X			X : Recueil d'un échantillon PK (X) Prélèvement d'échantillons PK avant la perfusion, FdP, 2 et 6 heures après la FdP, et avant la sortie. [X] Prélèvement d'échantillons PK avant la perfusion et FdP uniquement. "X" Prélèvement d'échantillons PK avant la perfusion, FdP, 2, 4 et 6 heures après la FdP.
Cytokines (intensive)		(X) ^f		[X]		[X]		"X"		[X]		X				X : Prélèvement d'un échantillon de cytokine (X) Prélèvement d'échantillons de cytokine avant la perfusion, FdP, 2 et 6 heures après la FdP, et avant la sortie. [X] Prélèvement d'échantillons de cytokine aux J8C1, J15C1, J1C2 et J1C3 avant la perfusion uniquement. "X" Prélèvement d'échantillons de cytokine avant la perfusion, 2 et 6 heures après la FdP.

Tableau 1-1. Calendrier des activités - Groupe Xaluritamig (suite)

Procédure ^{a, b}	Sélection	Traitement à l'étude ^{b, i, k} (cycles de 28 jours)										FdT ^c	Suivi de l'innocuité ^d	Suivi à long terme ^e	Notes	
		Cycle 1								Cycles 2+						
		1		2		3		4		1	3					
Semaine	Jour	-28 à 0	1	2 ^o	8	9 ^o	15	16 ^o	22	23 ^o	1	15				
EXAMENS RADIOLOGIQUES																
TDM/IRM et scintigraphie osseuse	X	Examen par imagerie toutes les 8 semaines à partir de la date de randomisation (± 7 jours) pendant les 48 premières semaines, puis toutes les 12 semaines (± 14 jours) jusqu'à progression de la maladie confirmée par ECIA selon RECIST v1.1 modifié par le PCWG3.										(X)	(X)	(X)	Des évaluations radiographiques sont réalisées comme indiqué, indépendamment des délais d'administration de la dose. Des scintigraphies osseuses seront réalisées conformément aux recommandations du PCWG3 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3). Voir les sections 8.3.2 et 11.13 du protocole pour de plus amples détails. Les échantillons de sang ou les biopsies tumorales ne doivent pas être prélevés avant au moins 24 heures (ou 1 jour) après une scintigraphie osseuse. (X) Pour les patients qui arrêtent le traitement de l'étude pour des raisons autres qu'une MP confirmée par radiographie, tout doit être mis en œuvre pour effectuer les examens radiographiques prévus jusqu'à la survenue d'un événement rPFS confirmé par ECIA, le retrait du consentement, le décès ou la fin de l'étude telle que déterminée par le promoteur, selon la première éventualité. Toutes les images non programmées, définies comme des images non acquises conformément au CdA du protocole, seront soumises à un prestataire centralisé d'imagerie.	
TEP-PSMA (non requis selon le protocole)	Tous les examens par TEP-PSMA réalisés à la discrétion de l'investigateur seront recueillis. Cependant, cette étude ne soutient ni n'exige de TEP-PSMA.															
RÉSULTATS CLINIQUES ET BILANS DE SANTÉ																
Questionnaires sur les résultats rapportés par le patient	Voir le tableau 1-2 du protocole. Calendrier des résultats cliniques et bilans de santé - Groupe Xaluritamig															
TRAITEMENT DE L'ÉTUDE																
Prémédication		X		X		X		X		(X)	(X)					(X) À la discrétion de l'investigateur. Voir la section 6.1.2.1 du protocole.
Perfusion IV de xaluritamig		X		X		X		X		X	X					La première dose/J1C1 doit être administrée dans les 10 jours suivant la randomisation. Voir la section 6.1.2.1 et le tableau 6-1 du protocole.

Tableau 1-1. Calendrier des activités - Groupe Xaluritamig (suite)

Procédure ^{a, b}	Sélection	Traitement à l'étude ^{b, i, k} (cycles de 28 jours)										FdT ^c	Suivi de l'innocuité ^d	Suivi à long terme ^e	Notes	
		Cycle 1								Cycles 2+						
		1		2		3		4		1	3					
Semaine	1		2 ^g		8		9 ^g		15	16 ^g	22	23 ^g	1	15		
Jour	-28 à 0		1	2 ^g	8	9 ^g	15	16 ^g	22	23 ^g	1	15				
TRAITEMENT DE L'ÉTUDE (SUITE)																
Hospitalisation / observation		(X)	[X]	"X"	[X]	"X"	[X]	"X"	[X]							(X) Observation en milieu hospitalier pendant au moins 16 heures après la fin de la perfusion du J1C1 [X] Les patients doivent avoir une visite de suivi environ 24 heures après la fin de la perfusion ; la visite peut s'effectuer par téléphone et être réalisée par l'investigateur ou un(e) délégué(e). "X" Observation en ambulatoire de 1 à 2 heures minimum après les perfusions des C1J8, C1J15 et C1J22. Une hospitalisation supplémentaire sera autorisé au-delà du cycle 1.

ECIA = examen central indépendant en aveugle ; C = cycle ; PAC = pontage aorto-coronarien ; NFS = numération de la formule sanguine ; CRP = protéine C réactive ; SLC = syndrome de libération de cytokines ; TDM = tomographie par densitométrie ; ADNtc = ADN tumoral circulant ; ECG = électrocardiogramme ; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status ; FdP = fin de perfusion ; FdT = fin de traitement ; IV = intraveineuse ; VIH = virus de l'immunodéficience humaine ; LDH = lactate déshydrogénase ; LTFU = suivi à long terme ; IRM = imagerie par résonance magnétique ; PBMC = cellules mononucléées du sang périphérique ; PCWG3 = Prostate Cancer Working Group 3 ; MP = maladie progressive ; PG = pharmacogénétique ; PK = pharmacocinétique ; PK/PD = pharmacocinétique/pharmacodynamique ; PSA = antigène spécifique de la prostate ; TEP-PSMA = imagerie TEP aux ligands de l'antigène membranaire spécifique de la prostate ; QW = hebdomadaire ; Q2W = toutes les 2 semaines ; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; SSPr = survie sans progression radiographique ; SCR = Sélection ; SFU = Suivi de l'innocuité ; SOC = norme de soins

- a. Les évaluations sont effectuées avant la perfusion, sauf indication contraire. Les évaluations ou procédures de fin de perfusion (FdP) doivent être réalisées après le rinçage post perfusion de xaluritamig. Les analyses biologiques, les examens cliniques et les questionnaires PRO doivent être effectués dans cet intervalle et avant la perfusion. Les évaluations disposent d'un intervalle de moins 24 heures, sauf indication contraire. Les évaluations ne doivent pas être effectuées à partir de la ligne de perfusion.
- b. Les visites du cycle 1 ou de ré-augmentation de la dose disposent d'un intervalle de ± 1 jour. Les visites du cycle 2 et suivants disposent d'un intervalle de ± 3 jours. Lors de la reprise du traitement après un retard de dose (≤ 21 jours dans le calendrier QW ou ≤ 42 jours dans le calendrier Q2W), s'aligner sur le calendrier des activités de la visite initialement prévue.
- c. En cas d'arrêt définitif du traitement à l'étude, quelle qu'en soit la raison, une visite de fin de traitement sera effectuée dès que possible (dans les 14 jours) après la dernière dose du traitement à l'étude et avant le début d'un traitement anticancéreux ultérieur.
- d. En cas d'arrêt définitif du traitement à l'étude pour quelque raison que ce soit, la visite de Suivi de l'innocuité aura lieu environ 30 (+3) jours après la fin de la dernière dose de médicament expérimental et/ou de médicament(s) non expérimental(aux)/médicament(s) auxiliaire(s). La visite de Suivi de l'innocuité aura lieu indépendamment d'une thérapie anticancéreuse ultérieure au cours de cette période.
- e. Le suivi à long terme aura lieu toutes les 8 semaines (± 7 jours) à partir de la visite de Suivi de l'innocuité pendant les 12 premiers mois et toutes les 12 semaines (± 14 jours) par la suite.
- f. Les patients seront en suivi à long terme pendant 3 ans au plus après la randomisation du dernier patient, ou jusqu'au retrait du consentement, la perte du suivi ou le décès du patient, selon ce qui survient en premier. D'autres contrôles de la survie pourront être demandés.
- f. L'échantillon de sortie doit être prélevé environ 16 heures après la FdP, si possible, sinon dès que possible passé ce délai.
- g. La visite peut s'effectuer par téléphone et être réalisée par l'investigateur ou un(e) délégué(e) et comprend l'enregistrement de tout événement indésirable ou indésirable grave et des médicaments concomitants.
- h. Étape(s) d'évaluation supplémentaire(s) si cliniquement indiqué. Avant de reprendre le traitement après un retard, il faut évaluer la chimie conformément à la section 6.2.1.1.1.
- i. Si un patient présente des événements inflammatoires localisés significatifs inexplicables/peut-être liés au xaluritamig, il convient d'envisager des tests diagnostiques supplémentaires (par exemple, TDM/IRM et/ou électromyographie) ainsi que des résultats d'analyses biologiques (par exemple, NFS avec différentiel, aldolase sérique, CRP, créatine kinase, myoglobine, panel d'auto-anticorps, cytokines) si possible, avant l'instauration d'une thérapie corticostéroïdienne. Il est recommandé de consulter un rhumatologue/neurologue et de procéder à un examen détaillé au moment de l'événement.
- j. Tous les patients recevant du xaluritamig seront hospitalisés pour un suivi intensif pendant au moins 16 heures après la FdP du jour 1 du cycle 1, et le patient sera évalué avant sa sortie. Pour les jours d'administration suivants du cycle 1 (jours 8, 15 et 22), le patient doit rester en observation pendant 1 à 2 heures minimum après la FdP, avant de sortir de l'hôpital. Pour toutes les perfusions du cycle 1, le patient doit avoir une visite de suivi environ 24 heures après la fin de la perfusion ; la visite peut s'effectuer par téléphone et être réalisée par l'investigateur ou un(e) délégué(e). Un aidant restant avec le patient sera formé aux symptômes du SLC par l'investigateur ou son délégué. Après la sortie de l'hôpital, la présence et le soutien d'un aidant formé sont nécessaires pendant au moins 24 heures à compter de la fin de la perfusion de xaluritamig du cycle 1. Le patient et l'aidant doivent rester à proximité de l'hôpital ou d'un établissement médical approprié (à moins d'une heure) pendant 24 heures à compter de la fin de la perfusion de xaluritamig du cycle 1. Pour le cycle 2 et les suivants, le patient doit être suivi conformément à la norme de soins.
- k. En cas de ré-escalade de dose de xaluritamig après un retard de dose de plus de 21 jours (administration QW/cycle 1) ou 42 jours (administration Q2W/cycle 2+), le traitement par xaluritamig doit être repris à 0,1 mg selon le schéma d'administration en 3 étapes du cycle 1 afin d'atteindre la dose cible. Cela comprend toutes les exigences en matière de prémédication (section 6.1.2.1 du protocole), d'hospitalisation et de suivi, conformément aux indications fournies dans le tableau 6-1. Toutes les évaluations du cycle 1 décrites dans le calendrier des activités doivent être répétées, à l'exception des évaluations PRO (qui doivent se poursuivre à la fréquence indiquée dans le tableau 1-2). Voir la section 6.2 du protocole pour plus de détails concernant ces retards de dose.

Tableau 1-2. Calendrier des résultats cliniques et bilans de santé - Groupe Xaluritamig

Procédure ^a	Sélection	Traitement de l'étude (cycles de 28 jours)															FDT	Suivi de l'innocuité	Suivi à long terme ^a	Notes					
		Cycle 1				Cycle 2				Cycle 3				Cycle 4		Cycle 5					Cycle 6		Cycles 7+		
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	3	1					3	1	3	1	3
Semaine																									
Jour	-28 à 0	1	8	15	22	1	8	15	22	1	8	15	22	1	15	1	15	1	15	1	15				
RÉSULTATS CLINIQUES ET BILANS DE SANTÉ ^b																									
EQ-5D-5L		X		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	(X)	X	X	[X]	(X) J1C7 et toutes les 6 semaines par la suite. [X] La version téléphonique est acceptée pendant le suivi à long terme si la visite est effectuée par téléphone.		
BPI-SF		X		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	(X)	X	X					
FACT-P		X		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	(X)	X	X					
FACT-P GP5 question unique			X		X		X		X		X		X												Aux visites du J1C1, J15C1, J1C2, J15C2, J1C3, J15C3, J1C4, de FdT et de Suivi de l'innocuité, la question unique du FACT-P GP5 sera administrée dans le cadre du questionnaire FACT-P.
PRO-CTCAE		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	X	X		Symptômes : Nausées, diarrhée, essoufflement, engourdissements et picotements, vertiges, douleurs générales, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fatigue et frissons. (X) J1C7 et toutes les 6 semaines par la suite.		

BPI-SF = questionnaire concis sur la douleur ; C = cycle ; FdT = fin de traitement ; EQ-5D-5L = European Quality of Life 5 Domain 5 Level Scale ; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate ; LTFU = suivi à long terme ; PRO-CTCAE = résultats rapportés par les patients selon la version des critères terminologiques communs pour les événements indésirables ; SCR = Sélection ; SFU = Suivi de l'innocuité

- a. Le recueil de l'EQ-5D-5L pendant le suivi à long terme aura lieu au centre d'étude ou par téléphone toutes les 8 semaines (± 7 jours) à partir de la visite de Suivi de l'innocuité pendant les 12 premiers mois et toutes les 12 semaines (± 14 jours) par la suite. Les patients seront en suivi à long terme pendant 3 ans au plus après la randomisation du dernier patient, ou jusqu'au retrait du consentement, la perte du suivi ou le décès du patient, selon ce qui survient en premier.
- b. Les questionnaires relatifs aux résultats rapportés par le patient (PRO) pendant la période de traitement de l'étude, à la visite

FdT et à la visite de Suivi de l'innocuité seront collectés via un dispositif électronique. Les questionnaires seront remplis soit lors de la visite au centre d'étude sur une tablette (EQ-5D-5L, BPI-SF, FACT-P, PRO-CTCAE), soit à domicile sur un appareil portable (FACT-P GP5 question unique, PRO-CTCAE), de préférence au même moment de la journée. S'ils sont administrés lors de visites au centre d'étude, les questionnaires doivent être remplis par le patient avant de recevoir tout traitement à l'étude, avant d'être informé de l'état actuel de la maladie et, de préférence, avant toute évaluation clinique ou consultation avec l'investigateur.

Si les visites au centre d'étude sont reportées en raison d'un retard dans l'administration de la dose, les évaluations PRO au centre d'étude peuvent être reportées à la visite suivante. Les évaluations hebdomadaires effectuées en dehors des visites programmées au centre d'étude (au cours des 13 premières semaines uniquement) seront réalisées à domicile à l'aide d'un dispositif électronique portable et ne seront pas affectées par les délais d'administration des doses. Si un questionnaire n'est pas rempli comme indiqué, la raison pour laquelle l'étape spécifique a été sautée doit être indiquée.

Tableau 1-3. Calendrier des activités - Groupe de traitement du choix de l'investigateur - Cabazitaxel (suite)

Procédure ^{a, b}	Sélection	Traitement de l'étude ^b					FdT ^c	Suivi de l'innocuité ^d	Suivi à long terme ^e	Notes	
		1	2	3	4	7 ^{+h}					
		Jour	-28 à 0	1	8 ^g	15 ^g					22
ANALYSES BIOLOGIQUES LOCALES											
NFS avec analyse différentielle ^f	X	X	X	X	X	(X)	X	X		S'en remettre aux normes de soins locales pour les prélèvements supplémentaires. (X) Semaine 7 et toutes les 3 semaines par la suite.	
Biochimie ^f	X	X	X	X	X	(X)	X	X		Un délai de moins 3 jours s'applique à ces évaluations.	
PSA	X	X			X	(X)	X	X		X À recueillir lors des visites d'administration, en plus du calendrier indiquant (X).	
LDH	X	X			X	(X)	X	X		(X) Recueilli toutes les 8 semaines (± 7 jours) à partir de la date de randomisation pendant les 48 premières semaines, puis toutes les 12 semaines (± 14 jours) par la suite (devrait correspondre au calendrier des évaluations par imagerie).	
Sérologie de l'hépatite et du VIH	(X)									(X) Nécessaire uniquement pour les patients ayant des antécédents connus d'infection au VIH, à l'hépatite B ou à l'hépatite C ou ceux considérés comme étant à risque.	
Testostérone	X										
ANALYSES BIOLOGIQUES CENTRALES											
PSA		X			X	(X)	X	X		X À recueillir lors des visites d'administration, en plus du calendrier indiquant (X).	
ADNtc		X			X	(X)	X	X		(X) Recueilli toutes les 8 semaines (± 7 jours) à partir de la date de randomisation pendant les 48 premières semaines, puis toutes les 12 semaines (± 14 jours) par la suite (devrait correspondre au calendrier des évaluations par imagerie).	
PBMC		X			X	(X)	X				
Salive (PG facultative)	X									Obtenir la confirmation que le(s) formulaire(s) de consentement éclairé relatif(s) à la PG a(ont) été signé(s) avant d'effectuer des procédures pharmacogénétiques.	
Cytokines		X				(X)	X			(X) Semaine 13, Jour 85 uniquement	
Échantillon tumoral archivé (biopsie archivée ou échantillon de prostatectomie radicale)	X									Un échantillon tumoral archivé, prélevé de préférence dans les 2 ans précédant la signature du consentement éclairé, doit être fourni avant le jour 1, le cas échéant. En outre, d'autres biopsies pourront être prélevées dans le cadre de l'étude à la discrétion de l'investigateur, à condition que le patient ait été dûment informé et ait donné son consentement écrit.	
EXAMENS RADIOLOGIQUES											
TDM/IRM et scintigraphie osseuse	X	Examen par imagerie toutes les 8 semaines à partir de la date de randomisation (± 7 jours) pendant les 48 premières semaines, puis toutes les 12 semaines (± 14 jours) jusqu'à progression de la maladie confirmée par l'ECIA selon RECIST v1.1 modifié par le PCWG3.					(X)	(X)	(X)		Des évaluations radiographiques sont réalisées comme indiqué, indépendamment des délais d'administration de la dose. Des scintigraphies osseuses seront réalisées conformément aux recommandations du PCWG3 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3). Voir les sections 8.3.2 et 11.13 du protocole pour de plus amples détails. Les échantillons de sang ou les biopsies tumorales ne doivent pas être prélevés avant au moins 24 heures (ou 1 jour) après une scintigraphie osseuse. (X) Pour les patients qui arrêtent le traitement de l'étude pour des raisons autres qu'une MP confirmée par radiographie, tout doit être mis en œuvre pour effectuer les examens radiographiques prévus jusqu'à la survenue d'un événement rPFS confirmé par ECIA, le retrait du consentement, le décès ou la fin de l'étude telle que déterminée par le promoteur, selon la première éventualité. Toutes les images non programmées, définies comme des images non acquises conformément au CdA du protocole, seront soumises à un prestataire centralisé d'imagerie.

Tableau 1-3. Calendrier des activités - Groupe de traitement du choix de l'investigateur - Cabazitaxel (suite)

Procédure ^{a, b}	Sélection	Traitement de l'étude ^b					FdT ^c	Suivi de l'innocuité ^d	Suivi à long terme ^e	Notes	
		1	2	3	4	7 ^{+h}					
Semaine		1	8 ^g	15 ^g	22	43					
Jour	-28 à 0	1	8 ^g	15 ^g	22	43					
EXAMENS RADIOLOGIQUES (SUITE)											
TEP-PSMA (non requis selon le protocole)	Tous les examens par TEP-PSMA réalisés à la discrétion de l'investigateur seront recueillis. Cependant, cette étude ne soutient ni n'exige de TEP-PSMA.									Si les données de la TEP-PSMA sont disponibles lors de la Sélection (TEP-PSMA réalisée dans les 3 mois précédant la randomisation) ou sont obtenues en dehors de l'imagerie requise par le protocole pendant l'étude (à la discrétion de l'investigateur pour les soins continus des patients), ces images seront recueillies et téléchargées vers le prestataire en imagerie conformément au manuel d'imagerie. Veuillez noter que la TEP-PSMA n'est pas une méthode prédéfinie pour l'évaluation des tumeurs selon les directives du PCWG3 et elle ne doit pas être réalisée dans le cadre de l'étude.	
RÉSULTATS CLINIQUES ET BILANS DE SANTÉ											
Questionnaires sur les résultats rapportés par le patient	Voir le tableau 1-5. Calendrier des résultats cliniques et bilans de santé - Groupe de traitement du choix de l'investigateur										
TRAITEMENT DE L'ÉTUDE											
Prémédication		X			X	X				Prémédication basée sur les directives de traitement locales et administrée selon les informations de prescription locales. Voir la section 6.1.2.1 du protocole.	
Cabazitaxel		Q3W								La première dose (J1) doit être administrée dans les 10 jours suivant la randomisation	

ECIA = examen central indépendant en aveugle ; NFS = numération de la formule sanguine ; TDM = tomodensitométrie ; ADNtc = ADN tumoral circulant ; ECG = électrocardiogramme ; EP ECOG = échelle de performance Eastern Cooperative Oncology Group ; FdT = fin de traitement ; IV = intraveineuse ; VIH = virus de l'immunodéficience humaine ; LDH = lactate déshydrogénase ; LTFU = suivi à long terme ; IRM = imagerie par résonance magnétique ; PBMC = cellules mononucléées du sang périphérique ; PCWG3 = Prostate Cancer Working Group 3 ; PM = progression de la maladie ; PG = pharmacogénétique ; TEP-PSMA = imagerie TEP aux ligands de l'antigène membranaire spécifique de la prostate ; T3S = toutes les 3 semaines ; T6S = toutes les 6 semaines ; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; SSPr = survie sans progression radiographique ; CdA = calendrier des activités

- a. Sauf indication contraire, toutes les procédures et évaluations effectuées les jours d'administration doivent être achevées avant l'administration du médicament à l'étude. Les évaluations disposent d'un intervalle de moins 24 heures, sauf indication contraire.
- b. Les visites disposent d'un intervalle de ± 3 jours, sauf indication contraire. Lors de la reprise du traitement après un retard de dose, s'aligner sur le calendrier des activités de la visite initialement prévue.
- c. En cas d'arrêt définitif du traitement à l'étude, quelle qu'en soit la raison, une visite de fin de traitement sera effectuée dès que possible (dans les 14 jours) après la dernière dose du traitement à l'étude et avant le début d'un traitement anticancéreux ultérieur.
- d. En cas d'arrêt définitif du traitement à l'étude pour quelque raison que ce soit, le Suivi de l'innocuité aura lieu environ 30 (+3) jours après la fin de la dernière dose de médicament expérimental et/ou de médicament(s) non expérimental(aux)/médicament(s) auxiliaire(s). La visite de Suivi de l'innocuité aura lieu indépendamment d'une thérapie anticancéreuse ultérieure au cours de cette période.
- e. Le suivi à long terme aura lieu toutes les 8 semaines (± 7 jours) à partir de la visite de Suivi de l'innocuité pendant les 12 premiers mois et toutes les 12 semaines (± 14 jours) par la suite. Les patients seront en suivi à long terme pendant 3 ans au plus après la randomisation du dernier patient. D'autres contrôles de la survie pourront être demandés.
- f. Étape(s) d'évaluation supplémentaire(s) si cliniquement indiqué.
- g. La visite peut s'effectuer par téléphone et être réalisée par l'investigateur ou un(e) délégué(e) et comprend l'enregistrement de tout événement indésirable ou indésirable grave et des médicaments concomitants. Dans le cas d'une visite téléphonique, les évaluations pertinentes doivent toujours être effectuées conformément au CdA.
- h. À partir de la semaine 7, les évaluations minimales suivantes sont requises T3S (examen clinique [si cliniquement indiqué], mesures cliniques, signes vitaux, NFS, biochimie) et Q6W (EP ECOG).

Tableau 1-4. Calendrier des activités - Groupe de traitement du choix de l'investigateur - Second ARDT

Procédure ^{a, b}	Sélection	Traitement de l'étude ^b			FdT ^c	Suivi de l'innocuité ^d	Suivi à long terme ^e	Notes
		1	4	7+ ^h				
Semaine								
Jour	-28 à 0	1	22	43				
ÉVALUATION GÉNÉRALE/DE L'INNOUITÉ								
Consentement(s) éclairé(s)	X							Étude principale et formulaire(s) de consentement éclairé associé(s), le cas échéant.
Critères d'inclusion et d'exclusion	X							
Données démographiques	X							
Examens cliniques ^f	X	(X)	(X)	[(X)]	(X)	(X)		(X) Examen ciblé des systèmes/examen clinique ciblé, le cas échéant. Comprend un examen neurologique, si cela est cliniquement indiqué. [X] Semaine 7 et toutes les 3 semaines par la suite. Voir les sections 8.2.5 et 8.2.7 du protocole.
Mesures cliniques	X	X	X	(X)	X	X		Taille mesurée à la Sélection uniquement. (X) Semaine 7 et toutes les 3 semaines par la suite. Voir la section 8.2.6 du protocole.
Antécédents médicaux	X							
Antécédents de consommation de substances	X							Substances : alcool, tabac, drogues
ECG à 12 dérivations ^f	X					X		
Paramètres vitaux ^f	X	X	X	(X)	X	X		Comprend la tension artérielle systolique/diastolique, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, l'oxymétrie de pouls et la température. Voir la section 8.4.1 du protocole. (X) Semaine 7 et toutes les 3 semaines par la suite.
ECOG PS	X	X		(X)	X	X		(X) Semaine 7 et toutes les 6 semaines par la suite.
Échocardiogramme	(X)							(X) Uniquement chez les patients ayant des antécédents connus de maladie cardiaque (IM, angine de poitrine, pontage aorto-coronarien, angioplastie, pose d'un stent).
Événements indésirables		En continu tout au long de l'étude, jusqu'à la fin du Suivi de l'innocuité						
Événements indésirables graves		En continu tout au long de l'étude, jusqu'à la fin du Suivi de l'innocuité				(X)		(X) Durant la phase de suivi à long terme et après la fin de l'étude, les événements indésirables graves qui pourraient être liés au médicament expérimental et dont l'investigateur prend connaissance seront transmis à Amgen. Voir la section 8.4.5.1.4 du protocole pour de plus amples détails.
Examen des thérapies antérieures	X							
Examen des traitements concomitants		En continu tout au long de l'étude, jusqu'à la fin du Suivi de l'innocuité						
Traitement anticancéreux subséquent						X	X	
Statut vital							X	
ANALYSES BIOLOGIQUES LOCALES								
NFS avec analyse différentielle ^{f, g}	X	X	X	(X)	X	X		(X) Semaine 7 et toutes les 6 semaines par la suite.
Biochimie ^{f, g}	X	X	X	(X)	X	X		Un délai de moins 3 jours s'applique à ces évaluations.

Tableau 1-4. Calendrier des activités - Groupe de traitement du choix de l'investigateur - Deuxième NHT (suite)

Procédure ^{a, b}	Sélection	Traitement de l'étude ^b			FdT ^c	Suivi de l'innocuité ^d	Suivi à long terme ^e	Notes
		1	4	7+ ^h				
		Jour	-28 à 0	1				
ANALYSES BIOLOGIQUES LOCALES (SUITE)								
PSA ^g	X	X	X	(X)	X	X		X À recueillir lors des visites d'administration, en plus du calendrier indiquant (X). (X) Recueilli toutes les 8 semaines (± 7 jours) à partir de la date de randomisation pendant les 48 premières semaines, puis toutes les 12 semaines (± 14 jours) par la suite (devrait correspondre au calendrier des évaluations par imagerie).
LDH ^g	X	X	X	(X)	X	X		
Sérologie de l'hépatite et du VIH	(X)							(X) Nécessaire uniquement pour les patients ayant des antécédents connus d'infection au VIH, à l'hépatite B ou à l'hépatite C ou ceux considérés comme étant à risque.
Testostérone	X							
ANALYSES BIOLOGIQUES CENTRALES								
PSA ^g		X	X	(X)	X	X		X À recueillir lors des visites d'administration, en plus du calendrier indiquant (X). (X) Recueilli toutes les 8 semaines (± 7 jours) à partir de la date de randomisation pendant les 48 premières semaines, puis toutes les 12 semaines (± 14 jours) par la suite (devrait correspondre au calendrier des évaluations par imagerie).
ADNtc ^g		X	X	(X)	X	X		
PBMC ^g		X	X	(X)	X			
Salive (PG facultative)	X							Obtenir la confirmation que le(s) formulaire(s) de consentement éclairé relatif(s) à la PG a(ont) été signé(s) avant d'effectuer des procédures pharmacogénétiques.
Cytokines ^g		X		(X)	X			(X) Semaine 13, Jour 85 uniquement
Échantillon tumoral archivé (biopsie archivée ou échantillon de prostatectomie radicale)	X							Un échantillon tumoral archivé, prélevé de préférence dans les 2 ans précédant la signature du consentement éclairé, doit être fourni avant le jour 1, le cas échéant. En outre, d'autres biopsies pourront être prélevées dans le cadre de l'étude à la discrétion de l'investigateur, à condition que le patient ait été dûment informé et ait donné son consentement écrit.
EXAMENS RADIOLOGIQUES								
TDM/IRM et scintigraphie osseuse	X	Examen par imagerie toutes les 8 semaines à partir de la date de randomisation (± 7 jours) pendant les 48 premières semaines, puis toutes les 12 semaines (± 14 jours) jusqu'à progression de la maladie confirmée par l'ECIA selon RECIST v1.1 modifié par le PCWG3.			(X)	(X)	(X)	Des évaluations radiographiques sont réalisées comme indiqué, indépendamment des délais d'administration de la dose. Des scintigraphies osseuses seront réalisées conformément aux recommandations du PCWG3 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3). Voir les sections 8.3.2 et 11.14 du protocole pour de plus amples détails. Les échantillons de sang ou les biopsies tumorales ne doivent pas être prélevés avant au moins 24 heures (ou 1 jour) après une scintigraphie osseuse. (X) Pour les patients qui arrêtent le traitement de l'étude pour des raisons autres qu'une MP confirmée par radiographie, tout doit être mis en œuvre pour effectuer les examens radiographiques prévus jusqu'à la survenue d'un événement rPFS confirmé par ECIA, le retrait du consentement, le décès ou la fin de l'étude telle que déterminée par le promoteur, selon la première éventualité. Toutes les images non programmées, définies comme des images non acquises conformément au CdA du protocole, seront soumises à un prestataire centralisé d'imagerie.

Tableau 1-4. Calendrier des activités - Groupe de traitement du choix de l'investigateur - Deuxième NHT (suite)

Procédure ^{a, b}	Sélection	Traitement de l'étude ^b			FdT ^c	Suivi de l'innocuité ^d	Suivi à long terme ^e	Notes
		1	4	7 ^{+h}				
Semaine		1	4	7 ^{+h}				
Jour	-28 à 0	1	22	43				
EXAMENS RADIOLOGIQUES (SUITE)								
TEP-PSMA (non requis selon le protocole)	Tous les examens par TEP-PSMA réalisés à la discrétion de l'investigateur seront recueillis. Cependant, cette étude ne soutient ni n'exige de TEP-PSMA.					Si les données de la TEP-PSMA sont disponibles lors de la Sélection (TEP-PSMA réalisée dans les 3 mois précédant la randomisation) ou sont obtenues en dehors de l'imagerie requise par le protocole pendant l'étude (à la discrétion de l'investigateur pour les soins continus des patients), ces images seront recueillies et téléchargées vers le prestataire en imagerie conformément au manuel d'imagerie. Veuillez noter que la TEP-PSMA n'est pas une méthode prédéfinie pour l'évaluation des tumeurs selon les directives du PCWG3 et elle ne doit pas être réalisée dans le cadre de l'étude.		
RÉSULTATS CLINIQUES ET BILANS DE SANTÉ								
Questionnaires sur les résultats rapportés par le patient	Voir le tableau 1-5. Calendrier des résultats cliniques et bilans de santé - Choix de l'investigateur							
TRAITEMENT DE L'ÉTUDE								
Second ARDT (par ex. Abiratérone ou Enzalutamide)		Continu						La première dose (J1) doit être administrée dans les 10 jours suivant la randomisation. Un journal électronique doit être fourni au patient pour qu'il enregistre lui-même son observance du traitement à l'abiratérone ou à l'enzalutamide.

ARDT = traitement ciblant les récepteurs des androgènes ; ECIA = examen central indépendant en aveugle ; NFS = numération de la formule sanguine ; TDM = tomodensitométrie ; ADNtc = ADN tumoral circulant ; ECG = électrocardiogramme ; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status ; FdT = fin de traitement ; IV = intraveineuse ; VIH = virus de l'immunodéficience humaine ; LFT = test de la fonction hépatique ; LDH = lactate déshydrogénase ; LTFU = suivi à long terme ; IRM = imagerie par résonance magnétique ; PBMC = cellules mononucléées du sang périphérique ; PCWG3 = Prostate Cancer Working Group 3 ; PD = maladie progressive ; PG = pharmacogénétique ; TEP-PSMA = imagerie TEP aux ligands de l'antigène membranaire spécifique de la prostate ; Q3W = toutes les 3 semaines ; Q6W = toutes les 6 semaines ; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; SSPr = survie sans progression radiographique ; SCR = Sélection ; SFU = Suivi de l'innocuité ; SOC = norme de soins ; SFU = Suivi de l'innocuité

- a. Sauf indication contraire, toutes les procédures et évaluations effectuées les jours d'administration doivent être achevées avant l'administration du médicament à l'étude. Les évaluations disposent d'un intervalle de moins 24 heures, sauf indication contraire.
- b. Les visites disposent d'un intervalle de ± 3 jours, sauf indication contraire. Lors de la reprise du traitement après un retard de dose, s'aligner sur le calendrier des activités de la visite initialement prévue.
- c. En cas d'arrêt définitif du traitement à l'étude, quelle qu'en soit la raison, une visite de fin de traitement sera effectuée dès que possible (dans les 14 jours) après la dernière dose du traitement à l'étude et avant le début d'un traitement anticancéreux ultérieur.
- d. En cas d'arrêt définitif du traitement à l'étude pour quelque raison que ce soit, le Suivi de l'innocuité aura lieu environ 30 (+3) jours après la fin de la dernière dose de médicament expérimental et/ou de médicament(s) non expérimental(aux)/médicament(s) auxiliaire(s).
- e. Le suivi à long terme aura lieu toutes les 8 semaines (± 7 jours) à partir de la visite de Suivi de l'innocuité pendant les 12 premiers mois et toutes les 12 semaines (± 14 jours) par la suite. Les patients seront en suivi à long terme pendant 3 ans au plus après la randomisation du dernier patient. D'autres contrôles de la survie pourront être demandés.
- f. Étape(s) d'évaluation supplémentaire(s) si cliniquement indiqué.
- g. Les analyses biologiques spécifiées disposent d'un intervalle de ± 7 jours à la semaine 5 (jour 29) et à la semaine 13 (jour 84) afin d'offrir une certaine flexibilité aux patients recevant de l'abiratérone et nécessitant un contrôle des tests de la fonction hépatique Q2W, conformément à la norme de soins locale.
- h. À partir de la semaine 7, les évaluations minimales suivantes sont requises Q3W (examen clinique [si cliniquement indiqué], mesures cliniques, signes vitaux, NFS, biochimie) et Q6W (ECOG PS, NFS et biochimie).

Tableau 15. Calendrier des résultats cliniques et bilans de santé - Groupe de traitement du choix de l'investigateur (Cabazitaxel ou second ARDT)

Procédure	Sélection	Traitement de l'étude															FDT	Suivi de l'innocuité	Suivi à long terme ^a	Notes		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	16	19					22	25+
Semaine		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	16	19	22	25+				
Jour	-28 à 0	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	106	127	148	169				
RÉSULTATS CLINIQUES ET BILANS DE SANTÉ ^b																						
EQ-5D-5L		X			X			X			X			X	X	X	X	(X)	X	X	[X]	(X) Semaine 25 et toutes les 6 semaines par la suite. [X] La version téléphonique est acceptée pendant le suivi à long terme si la visite est effectuée par téléphone.
BPI-SF		X			X			X			X			X	X	X	X	(X)	X	X		
FACT-P		X			X			X			X			X	X	X	X	(X)	X	X		
FACT-P GP5 question unique			X	X		X	X		X	X		X	X									Aux semaines 1, 4, 7, 10, 13, FdT et Suivi de l'innocuité, la question unique du FACT-P GP5 sera administrée dans le cadre du questionnaire FACT-P.
PRO-CTCAE		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	X	X		Symptômes : Nausées, diarrhée, essoufflement, engourdissements et picotements, vertiges, douleurs générales, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fatigue et frissons. (X) Semaine 25 et toutes les 6 semaines par la suite.

BPI-SF = questionnaire concis sur la douleur ; FdT = fin de traitement ; EQ-5D-5L = European Quality of Life 5 Domain 5 Level Scale ; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate ; LTFU = suivi à long terme ; PRO-CTCAE = résultats rapportés par les patients selon la version des critères terminologiques communs pour les événements indésirables ; SCR = Sélection ; SFU = Suivi de l'innocuité

- a. Le recueil du EQ-5D-5L pendant le suivi à long terme aura lieu au centre d'étude ou par téléphone toutes les 8 semaines (\pm 7 jours) à partir de la visite de Suivi de l'innocuité pendant les 12 premiers mois et toutes les 12 semaines (\pm 14 jours) par la suite. Les patients seront en suivi à long terme pendant 3 ans au plus après la randomisation du dernier patient, ou jusqu'au retrait du consentement, la perte du suivi ou le décès du patient, selon ce qui survient en premier.
- b. Les questionnaires relatifs aux résultats rapportés par le patient (PRO) pendant la période de traitement de l'étude, à la visite

FdT et à la visite de Suivi de l'innocuité seront collectés via un dispositif électronique. Les questionnaires seront remplis soit lors de la visite au centre d'étude sur une tablette (EQ-5D-5L, BPI-SF, FACT-P, PRO-CTCAE), soit à domicile sur un appareil portable (FACT-P GP5 question unique, PRO-CTCAE), de préférence au même moment de la journée. S'ils sont administrés lors de visites au centre d'étude, les questionnaires doivent être remplis par le patient avant de recevoir tout traitement à l'étude, avant d'être informé de l'état actuel de la maladie et, de préférence, avant toute évaluation clinique ou consultation avec l'investigateur.

Si les visites au centre d'étude sont reportées en raison d'un retard dans l'administration de la dose, les évaluations PRO au centre d'étude peuvent être reportées à la visite suivante. Les évaluations hebdomadaires effectuées en dehors des visites programmées au centre d'étude (au cours des 13 premières semaines uniquement) seront réalisées à domicile à l'aide d'un dispositif électronique portable et ne seront pas affectées par les délais d'administration des doses. Si un questionnaire n'est pas rempli comme indiqué, la raison pour laquelle l'étape spécifique a été sautée doit être indiquée.