

## TRITON 2 - (dernière mise à jour : 05/08/2019)

[ARCHIMAIDindex.php?action=show&id=73](#)

### Informations générales

**Titre de l'étude** : Etude multicentrique en ouvert de phase II portant sur le rucaparib chez des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et associé à un défaut de la recombinaison homologue

**Traitement** : Métastatique ou localement avancé

**Type d'étude** : Ciblage moléculaire / Innovation thérapeutique

**Phase** : II      **Stade** : Métastatique      **Ligne(s)** : 1, 2, 3

**Schéma** : Étude ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du rucaparib en fonction du taux de réponse chez les patients atteints d'un CPRCm présentant une DRH et ayant progressé sous un traitement ciblant l'AR (acétate d'abiratéronne, enzalutamide ou agent ciblant l'AR expérimental) et une chimiothérapie contenant un taxane dans un contexte de résistance à la castration.

Un seul bras de traitement: Rucaparib 600 mg x 2 par jour.

### Spécialités / Localisations

**Spécialité n°1** : Organes génitaux masculins

**CIM10 - Localisation n°1** : C61 - Tumeur maligne de la prostate

### Critères

**Critères d'inclusion** : 1. Avoir signé un formulaire de consentement éclairé approuvé par le comité de protection des personnes (CPP) avant de réaliser toute évaluation de l'étude.

2. Être un homme âgé de  $\geq 18$  ans lors de la signature du consentement éclairé.

3. Présenter un adénocarcinome confirmé par examen histologique ou cytologique ou un carcinome mal différencié de la prostate (les histologies à petites cellules pures ou les histologies neuroendocriniennes de haut grade pures sont exclues ; la différenciation neuroendocrinienne est autorisée).

4. Castration par voie chirurgicale ou médicale, avec un taux de testostérone  $\leq 50$  ng/dl (1,73 nM). Pour les patients actuellement traités avec des agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) (c.-à-d., les patients qui n'ont pas subi d'orchidectomie), le traitement doit continuer pendant toute la durée de l'étude.

5. Preuve d'une progression de la maladie après un traitement antérieur pour le CPRCm :

a. Progression de la maladie après un traitement avec au moins un, mais pas plus de deux, traitements ciblant l'AR de nouvelle génération (acétate d'abiratéronne, enzalutamide ou agent expérimental ciblant l'AR) pour une maladie résistante à la castration (un traitement avec des anciennes thérapies anti-androgéniques comme le bicalutamide, flutamide et nilutamide, n'est pas compté dans cette limite),

ET  
b. Progression de la maladie après un traitement avec une chimiothérapie antérieure contenant un taxane pour une maladie résistante à la castration. Un traitement antérieur par un taxane administré pour une maladie hormonosensible est autorisé et n'est pas compté dans cette limite.

La progression de la maladie après l'instauration du traitement le plus récent est basée sur l'un quelconque des critères suivants :

-> i. Augmentation du PSA : un minimum de 2 augmentations du taux

consécutives, avec un intervalle de  $\geq 1$  semaine entre chaque mesure. La mesure de sélection la plus récente doit avoir été de  $\geq 2$  ng/ml.

-> ii. Coupe transaxiale : les masses dans les tissus mous, nouvelles ou en progression, observées lors des examens TDM ou IRM, sont définies par les critères RECIST 1.1.

-> iii. Scintigraphie osseuse aux radionucléides : au moins deux nouvelles lésions métastatiques.

6. Preuve moléculaire d'un CPRCm associé à une DRH :

a. Cohorte A et B : mutation délétère de BRCA1/2 ou d'ATM.

b. Cohorte C : mutation délétère dans un autre gène de RH associée à une sensibilité aux PARPi (Annexe 1).

Le statut de mutation est déterminé par un laboratoire local avec le résultat documenté dans le dossier médical du patient, ou identifié par le laboratoire central du promoteur au moyen d'une analyse réalisée pendant la période de sélection d'un échantillon de plasma, de tissu tumoral archivé ou provenant d'une biopsie tissulaire.

7. Cohorte A uniquement : présenter une maladie viscérale ou ganglionnaire mesurable selon les critères RECIST 1.1 (Annexe 2).

8. Indice de performances selon le groupe coopératif d'experts en oncologie de la côte est des États-Unis (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0 ou 1 (Annexe 3).

9. Présenter une fonction organique adéquate confirmée par les valeurs biologiques suivantes, obtenues dans les 14 jours précédant la première dose de rucaparib :

a. Fonction de la moelle osseuse

-> i. Numération absolue des neutrophiles (NAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .

-> ii. Plaquettes  $> 100 \times 10^9/l$ .

-> iii. Hémoglobine  $\geq 10$  g/dl sans transfusion dans les 14 jours précédents.

b. Fonction hépatique

-> i. Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT)  $\leq 3 \times$  LSN.

-> ii. Bilirubine  $\leq 1,5 \times$  LSN ( $< 2 \times$  LSN si l'hyperbilirubinémie est due au syndrome de Gilbert).

c. Fonction rénale

-> i. Créatinine sérique  $\leq 1,5 \times$  LSN ou débit de filtration glomérulaire estimé (GFR)  $\geq 45$  ml/min en utilisant la formule de Cockcroft-Gault.

10. Les patients ayant des partenaires de sexe féminin en âge de procréer pourront être inclus, s'ils satisfont les conditions suivantes :

a. il est documenté qu'ils ont eu recours à une stérilisation chirurgicale (vasectomie) ; ou

b. ils acceptent de pratiquer une réelle abstinence pendant la période de traitement et pendant 4 mois après l'administration de la dernière dose de rucaparib ; ou

c. ils acceptent d'utiliser une méthode contraceptive efficace (voir le protocole) avec leur partenaire pendant la période de traitement et pendant 4 mois après l'administration de la dernière dose de rucaparib

11. Avoir une espérance de vie d'au moins 6 mois

**Critères de non-inclusion :** 1. Tumeur maligne active, à l'exception d'un cancer de la peau non mélanome, d'un carcinome in situ ou d'un cancer de la vessie superficiel traité de manière curative.

- Les patients avec des antécédents de tumeur maligne complètement traitée et ne présentant actuellement aucun signe de cancer, sont autorisés à être inclus dans l'essai à condition que tous les traitements soient terminés depuis  $> 6$  mois avant et/ou que la greffe de moelle osseuse (GMO) ait été réalisée  $> 2$  ans avant la première dose de rucaparib.

2. Traitement antérieur par un inhibiteur de la PARP, une chimiothérapie au mitoxantrone, au cyclophosphamide ou au platine.

3. Présence de métastases symptomatiques et/ou non traitées au niveau du système nerveux central (SNC). Les patients présentant des métastases du SNC asymptomatiques, déjà traitées, sont éligibles, à condition que leur état ait été stable sur le plan clinique (ne pas avoir eu besoin de stéroïdes pendant au moins 4 semaines avant la première dose de rucaparib) et qu'ils aient passé des examens d'imagerie appropriés lors de l'évaluation de sélection.

4. Compression médullaire symptomatique ou imminente sauf si elle est traitée de manière appropriée, qu'elle est cliniquement stable et asymptomatique.

5. Stent duodénal pré-existant et/ou toute maladie ou anomalie gastro-intestinale (GI) qui, selon l'avis de l'investigateur, interférerait avec l'absorption du rucaparib.

6. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) connu ou maladie liée au syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) ou antécédents d'hépatite B ou C chronique.

7. Avoir reçu un traitement avec une chimiothérapie, un traitement hormonal (à l'exception d'un analogue de la LHRH), une radiothérapie, un traitement par des anticorps ou une autre immunothérapie, une thérapie génique, un vaccin thérapeutique, des inhibiteurs de l'angiogenèse ou des médicaments expérimentaux au cours des 2 semaines précédant la première dose de rucaparib.

8. Effet indésirable d'un traitement antérieur non résolu en passant au grade 1 ou en dessous selon les critères CTCAE, à l'exception de l'alopécie. Une toxicité non hématologique de grade 2 en cours, associée au traitement le plus récent, peut être autorisée avec l'accord préalable du promoteur.

9. Débuter un traitement par le bisphosphonate ou le dénosumab ou modifier la dose/le schéma d'un traitement par le bisphosphonate ou le dénosumab au cours des 4 semaines précédant la première dose de rucaparib. Les patients recevant un

schéma stable de bisphosphonate ou de dénosumab sont éligibles et peuvent continuer le traitement.

10. Intervention chirurgicale mineure non associée à l'étude <= 5 jours, ou intervention chirurgicale majeure <= 21 jours, avant la première dose de rucaparib ; dans tous les cas, le patient doit être suffisamment rétabli et stable avant l'administration du traitement.

11. Présence de toute autre affection susceptible d'accroître le risque associé à une participation à l'étude ou de perturber l'interprétation des résultats de l'étude et qui, selon l'avis de l'investigateur, rendrait le patient inéligible à cette étude.

## Informations promoteur

**Nom du promoteur :** CLOVIS ONCOLOGY

**Type de promoteur :** Industriel

**Adresse :** CLOVIS ONCOLOGY - 00000 HORS FRANCE

**Coordonnateur :** - *Mail :* - *Tél :*

## Informations centre investigateur n°1

**Nom du centre :** Centre François BACLESSE

**Adresse :** 3 avenue du Général Harris 14000 CAEN

**Investigateur :** Florence JOLY

**TEC / ARC / IDE :** Astrid LETIEMBRE - *Mail :* a.letiembre@baclesse.unicancer.fr - *Tél :*

**Ouverture de l'essai :** OUVERT

## Liens utiles

**Clinicaltrials :** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02952534?titles=triton+2&rank=1>