

## 1 SINOSSI

<b>Sponsor</b> Clovis Oncology, Inc.
<b>Nome del prodotto finito</b> Rucaparib compresse
<b>Nome del principio attivo</b> Rucaparib camsilato (CO-338)
<b>Titolo dello studio</b> TRITON3: Studio in aperto, randomizzato, multicentrico di fase 3 su rucaparib rispetto alla scelta terapeutica del medico in pazienti affetti da tumore alla prostata metastatico resistente alla castrazione associato a deficit di ricombinazione omologa
<b>Numero dello studio</b> CO-338-063
<b>Fase dello studio</b> Fase 3
<b>Razionale</b> <p>L'acido deossiribonucleico (DNA) è costantemente danneggiato da aggressioni sia endogene che esogene (ambientali). Le cellule normali riparano le rotture a singolo filamento (SSB) nel DNA attraverso un meccanismo noto come riparo per escissione di basi (BER).<sup>1</sup> Nonostante la notevole variabilità nel BER, tutte le vie si basano sull'attività degli enzimi poli-(adenosina difosfato [ADP]-ribosio) polimerasi (PARP). Le SSB che non vengono riparate determinano uno stallo delle forche replicative e lo sviluppo di rotture a doppio filamento (DSB) che, a loro volta, vengono riparate mediante riparo del DNA per ricombinazione omologa (HR). Questo è un processo complesso che coinvolge numerose proteine, comprese quelle codificate dai geni di suscettibilità al carcinoma mammario 1 e 2 (BRCA1 e BRCA2), nonché la serina/treonina chinasi mutata nell'ataxia telangectasia (ATM), RAD51, il complesso core dell'anemia di Fanconi e la proteina correlata all'ataxia telangectasia e a RAD3 (ATR), tra le altre.<sup>1</sup> I difetti nella ricombinazione omologa o l'inibizione di PARP possono essere autonomamente risolti da una cellula, tuttavia, la loro combinazione risulta fatale, un concetto che prende il nome di "letalità sintetica", e pone le basi per un approccio terapeutico che si avvale dell'inibizione di PARP come strategia per eliminare le cellule tumorali con un background di deficit nell'HR.<sup>1-3</sup></p> <p>Il tumore alla prostata rappresenta la neoplasia più comune tra gli uomini negli Stati Uniti e la seconda causa più comune di mortalità correlata al tumore, con circa 30.000 uomini che ogni anno muoiono a causa della malattia.<sup>4</sup> Stando alle stime GLOBOCAN 2012, il tumore alla prostata è la seconda principale diagnosi di neoplasia e la quinta causa principale di morte per tumore tra gli uomini a livello mondiale, con 307.000 decessi stimati nel 2012.<sup>5</sup> Il decorso del tumore alla prostata, dalla diagnosi al decesso, è spesso costituito da una serie di stati clinici che progrediscono da una malattia localizzata al tumore alla prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), uno stato patologico caratterizzato da resistenza alle terapie di deprivazione androgenica (ADT) standard e responsabile della maggior parte dei decessi per tumore alla prostata.</p> <p>Deficit della ricombinazione omologa (HRD) sono stati riscontrati in diversi tipi di tumore, compreso il tumore alla prostata. Gli uomini con una mutazione della linea germinale nel gene BRCA2 presentano un rischio maggiore di sviluppare il tumore alla prostata, stimato tra 2,5-8,6 volte rispetto ai non portatori.<sup>6</sup> Gli uomini affetti da tumore alla prostata con una mutazione nel gene BRCA2 solitamente</p>

sviluppano la malattia in età giovane, presentano caratteristiche più aggressive e tassi di mortalità più alti. Sebbene siano meno comuni nel tumore alla prostata, le mutazioni della linea germinale nel gene BRCA1 sono anche associate a una malattia più aggressiva.<sup>7</sup> Oltre alle mutazioni della linea germinale nel gene BRCA1/2, è stato osservato che nel tumore alla prostata in stadio avanzato sono presenti mutazioni somatiche nel gene BRCA1/2 e in altri geni coinvolti nel riparo mediante ricombinazione omologa (HRR) (ad es., ATM, anemia di Fanconi, gruppo di complementazione A [FANCA]), suggerendo che una significativa percentuale di pazienti con mCRPC potrebbe trarre beneficio da approcci che sfruttano un deficit nell'HRR, come il trattamento con un inibitore di PARP (PARPi).<sup>8</sup> Un recente studio clinico ha riportato che, su 49 pazienti valutabili affetti da mCRPC in stadio avanzato e abbondantemente pretrattato, 16 presentavano una risposta al PARPi olaparib. Tra i 16 pazienti valutabili in questo studio con alterazioni/mutazioni genetiche nell'HRR, 14 (88%) presentavano una risposta. Coerentemente con precedenti risultati, le alterazioni/mutazioni genetiche sono state osservate più frequentemente nei geni BRCA2 e ATM.<sup>9</sup> Questi risultati forniscono una prova convincente per l'utilizzo di un PARPi in una popolazione selezionata di pazienti affetti da mCRPC con alterazioni/mutazioni previste con perdita di funzione nei geni BRCA1/2 e ATM.

La terapia di deprivazione androgenica rappresenta il trattamento sistemico standard di prima linea per il tumore alla prostata metastatico. Si tratta di una terapia estremamente attiva con risposte cliniche, radiografiche e relative all'antigene prostatico specifico (PSA) per la maggior parte dei pazienti; tuttavia, tutti gli uomini subiranno in definitiva una progressione verso l'mCRPC. Negli ultimi 10 anni, diverse terapie hanno dimostrato la capacità di conferire un beneficio in termini di sopravvivenza ai pazienti affetti da mCRPC e sono state approvate in base a tali presupposti, tra le quali docetaxel, cabazitaxel, Sipuleucel-T, radio (Ra) 223 dicloruro e due agenti che agiscono sulla via del recettore androgenico (AR), abiraterone acetato ed enzalutamide.<sup>10-14</sup> Più di recente, abiraterone ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza per i pazienti con tumore alla prostata metastatico ad alto rischio sensibile alla castrazione<sup>15</sup> e in studi separati sia enzalutamide che apalutamide hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da metastasi in pazienti con tumore alla prostata non metastatico resistente alla castrazione.<sup>16, 17</sup> Sulla base della loro tollerabilità e comprovata efficacia nel contesto pre-chemioterapico, abiraterone acetato ed enzalutamide vengono spesso usati come terapie di prima linea per l'mCRPC; tuttavia, i pazienti trattati con questi agenti tendono a progredire dopo una durata media di trattamento di 16-18 mesi. Alcuni pazienti ricevono un secondo regime di terapia diretta contro l'AR; tuttavia, in questo contesto i tassi di risposta risultano bassi.<sup>15-18-21</sup> Per molti pazienti che hanno subito una progressione nel corso della terapia diretta contro l'AR, la chemioterapia sistemica rappresenta l'opzione terapeutica successiva. Le opzioni terapeutiche includono docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane) in combinazione con prednisone, cabazitaxel in combinazione con prednisone, Ra-223 dicloruro e sipuleucel-T. Questi ultimi due agenti sono generalmente ben tollerati e pertanto rappresentano opzioni terapeutiche ragionevoli per i pazienti prima di ricevere un trattamento chemioterapico o per i pazienti con malattia esclusivamente ossea.

Nonostante il beneficio clinico della terapia diretta contro l'AR e della chemioterapia, i pazienti con mCRPC sviluppano infine una malattia progressiva. Per i pazienti affetti da mCRPC in stadio avanzato sono tuttora necessarie terapie innovative che forniscano un solido beneficio clinico e che siano caratterizzate da un buon profilo di sicurezza e una terapia mirata, come ad esempio un PARPi, per il sottogruppo di pazienti con caratteristiche di HRD rappresenta un'opzione allettante.

### **Obiettivo primario:**

- Valutare l'efficacia di rucaparib rispetto al trattamento scelto dal medico sulla base della sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS) in pazienti affetti da mCRPC con HRD

che hanno subito progressione durante la precedente terapia diretta contro l'AR e che non hanno ancora ricevuto la chemioterapia nel contesto di resistenza alla castrazione.

#### Obiettivi secondari:

- Valutare il tasso di risposta obiettiva (ORR) utilizzando la Versione 1.1 dei Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) nei pazienti con malattia misurabile (nodale o viscerale)
- Valutare la durata della risposta (DOR) utilizzando la Versione 1.1 dei criteri RECIST modificati nei pazienti con malattia misurabile (nodale o viscerale)
- Valutare il tempo alla progressione del PSA
- Valutare una risposta del PSA  $\geq 50\%$  (tutti i pazienti)
- Valutare una risposta del PSA  $\geq 90\%$  (tutti i pazienti)
- Valutare l'esito riferito dal paziente (PRO) utilizzando i seguenti strumenti: questionario europeo sulla qualità della vita (EuroQol) a 5 dimensioni e 5 livelli (EQ-5D-5L), scala di valutazione funzionale della terapia antitumorale nel tumore alla prostata (FACT-P), punteggio dei farmaci analgesici e breve inventario del dolore in forma abbreviata (BPI-SF)
- Valutare il tasso di beneficio clinico (CBR)
- Valutare la sopravvivenza complessiva (OS)
- Valutare la farmacocinetica (PK) sparsa
- Valutare la sicurezza e la tollerabilità

#### Obiettivi esplorativi:

- ~~Valutare il fenotipo delle cellule tumorali circolanti (CTC) come marcatore molecolare della risposta~~
- ~~Valutare~~ la concordanza nello stato di mutazione genica di BRCA/ATM nel tessuto biotico di pre-screening, nel tessuto tumorale primario archiviato e metastatico e nel DNA tumorale libero circolante (ctDNA) corrispondenti
- Valutare le variazioni temporali nel profilo molecolare di campioni corrispondenti di tumore o plasma prelevati pre- e post-trattamento
- Valutare la perdita di eterozigosità (LOH) in campioni biotici prelevati a livello del sito di malattia metastatica e in campioni di tessuto tumorale primario archiviato e metastatico
- Valutare i meccanismi di risposta e resistenza nei campioni di ctDNA e di tessuto tumorale prelevato al momento della progressione

#### Disegno dello studio

Il presente è uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato su rucaparib rispetto alla terapia di seconda linea diretta contro l'AR scelta dal medico (abiraterone acetato o enzalutamide) o docetaxel come trattamento per i pazienti affetti da mCRPC che hanno subito progressione durante una precedente terapia diretta contro l'AR (abiraterone acetato, enzalutamide, apalutamide o agente sperimentale diretto contro l'AR) e che non hanno ancora ricevuto la chemioterapia nel contesto di resistenza alla castrazione. Saranno esclusi i pazienti che hanno ricevuto un precedente trattamento con PARPi. Lo studio arruolerà pazienti affetti da mCRPC con mutazioni deleterie nei geni BRCA1/2 o ATM. L'endpoint primario è la rPFS valutata da una revisione radiologica indipendente (IRR; rPFSirr) centrale utilizzando la Versione 1.1 dei criteri RECIST modificati/i criteri della Versione 3 delle linee

guida del Gruppo di lavoro sul tumore alla prostata (PCWG3).

Questo studio prevede una Fase di pre-screening, una Fase di screening, una Randomizzazione, una Fase di trattamento, una Fase post-trattamento e una Fase di cross-over (se applicabile). I pazienti riceveranno rucaparib in monoterapia o la terapia di comparazione scelta dal medico (prestabilita prima della randomizzazione) nella Fase di trattamento e saranno sottoposti a procedure e valutazioni comprese regolari valutazioni di sicurezza ed efficacia condotte durante l'intero studio. I pazienti randomizzati al braccio di controllo nella Fase di trattamento avranno la possibilità di ricevere il trattamento con rucaparib nella Fase di cross-over.

#### Fase di pre-screening

~~Per essere idonei allo studio~~ Lo scopo della Fase di pre-screening è quello di effettuare un'analisi centrale sul plasma e sul tessuto tumorale al fine di identificare i pazienti con mutazioni deleterie nei geni BRCA1/2 o ATM tali da renderli idonei. Se un paziente presenta una mutazione deleteria nei geni BRCA1/2 o ATM tale da renderlo idoneo identificata mediante un'analisi locale, la Fase di pre-screening non è necessaria e il paziente deve passare alla Fase di screening.

~~Per entrare nella Fase di pre-screening, i pazienti devono presentare evidenza di progressione radiografica o biochimica della malattia– e devono essere idonei per questo studio come la loro terapia successiva immediata. I campioni di tessuto e di plasma dei pazienti devono essere forniti simultaneamente durante la Fase di pre-screening. Il tessuto fornito per le analisi di pre-screening deve derivare da una biopsia di metastasi appena ottenuta, nel caso esista una lesione adatta alla biopsia e il paziente acconsenta a questa procedura. È preferibile una biopsia o una resezione di un sito di metastasi viscerale o nodale; tuttavia è accettabile anche una biopsia di tumore primario o di un sito di metastasi ossea. Se la biopsia di metastasi non è realizzabile, devono essere– forniti campioni di tessuto archiviato, se disponibili. Per ridurre le probabilità di fallimento dell'analisi, il tessuto archiviato deve avere meno di 3 anni.~~

#### Fase di screening

~~Lo scopo della Fase di screening è quello di effettuare valutazioni di screening specifiche per lo studio, diverse dalle analisi per le mutazioni deleterie nei geni BRCA1/2 o ATM essenziali per l'idoneità. Per entrare nella Fase di screening, tutti i pazienti devono essere portatori di una mutazione genetica deleteria in BRCA1/2 o ATM. Le mutazioni possono essere identificate mediante un'analisi a livello locale o possono essere identificate attraverso un'analisi centrale fornita dallo sponsor– durante la Fase di pre-screening. Per i risultati dei test locali, la classificazione della mutazione come deleteria deve essere documentata nella cartella clinica del paziente.~~

~~È consentito un pre-screening per quei pazienti con uno stato mutazionale non noto nei geni BRCA1/2 o ATM che dispongono di tessuto tumorale archiviato (primario o metastatico più recente) disponibile per l'analisi e che possono essere idonei allo studio immediatamente al momento del loro trattamento successivo, che include quei pazienti che potrebbero non avere anche progredito con il trattamento.~~

~~I pazienti che non si sono sottoposti a un'analisi delle mutazioni genetiche di BRCA1/2 o ATM a livello locale o al pre-screening dovranno sottoporsi a un'analisi centrale fornita dallo sponsor durante la Fase di screening. Questa analisi centrale iniziale può essere eseguita su:~~

- ~~● tessuto archiviato da biopsia o resezione di tumore primario o metastatico (il tessuto non dovrebbe avere > 3 anni)~~
- ~~● tessuto tumorale da una biopsia eseguita nel sito di malattia primaria o metastatica durante la Fase di screening~~

● ~~campione di sangue per l'analisi del ctDNA prelevato durante la Fase di screening~~

~~Per i pazienti che forniscono il tessuto per l'analisi centrale, è preferibile una biopsia di un sito di metastasi viscerale o nodale; tuttavia, è accettabile anche una biopsia di tumore primario o del sito di metastasi ossea.~~

~~Sebbene una biopsia prelevata durante la Fase di screening (da tumore primario o da un sito di malattia metastatica) sia facoltativa per tutti i pazienti (compresi quelli sottoposti a screening tramite analisi locale o esame del sangue o del tessuto archiviato eseguito a livello centrale), si invitano gli sperimentatori a ottenere una biopsia durante la Fase di screening al fine di supportare gli obiettivi esplorativi relativi allo sviluppo di un test diagnostico complementare. Tutti i pazienti randomizzati nello studio forniranno al basale un campione di sangue e un tessuto di tumore primario archiviato e metastatico, se disponibili, per l'analisi di conferma eseguita dal laboratorio centrale. I campioni di tessuto archiviato > 3 anni sono consentiti per scopi di analisi di conferma.~~

#### Randomizzazione

I pazienti idonei saranno randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere rucaparib (600 mg due volte al giorno [BID]) o la scelta del medico di docetaxel o terapia diretta contro l'AR (abiraterone acetato o enzalutamide, quello che il paziente non ha ancora ricevuto). L'agente scelto dal medico nel braccio di controllo deve essere prespecificato prima della randomizzazione.

#### Fase di trattamento

Rucaparib sarà somministrato a una dose iniziale di 600 mg BID e i trattamenti comparatori saranno somministrati secondo l'etichettatura e la pratica locale. Le valutazioni del tumore saranno eseguite tramite tomografia assiale computerizzata (TAC)/risonanza magnetica (RMI) e scintigrafie ossee durante la Fase di screening e al termine di ogni 8 settimane di calendario ( $\pm 7$  giorni) dal Giorno 1 dello studio (Settimana 1) fino a 24 settimane e in seguito ogni 12 settimane di calendario ( $\pm 7$  giorni), e alla Visita di interruzione del trattamento, se pertinente. La Versione 1.1 dei criteri RECIST modificati sarà usata per documentare la risposta radiografica della malattia nel tessuto molle (viscerale e nodale) e i criteri PCWG3 saranno usati per documentare la progressione radiografica delle lesioni ossee. Eventuali modifiche alla dose (interruzione, riduzione della dose o sospensione) devono essere documentate nella scheda raccolta dati elettronica (eCRF) e nei documenti originali. Se il trattamento dello studio viene interrotto, le valutazioni del tumore non subiranno un ritardo e proseguiranno regolarmente secondo il programma dello studio. Le copie di tutte le scansioni radiografiche saranno sottoposte alla IRR centrale.

I pazienti riceveranno il farmaco dello studio fino a conferma radiografica della progressione della malattia da parte dell'IRR sulla base della Versione 1.1 dei criteri RECIST modificati (soltanto per lesioni nodali/viscerali) e i criteri PCWG3 (soltanto per lesioni ossee), progressione clinica della malattia inequivocabile, tossicità inaccettabile o incapacità di tollerare ulteriormente il trattamento, perdita al follow-up o ritiro del consenso. I pazienti nel braccio con docetaxel riceveranno il farmaco dello studio solo per un massimo di 10 cicli e, pertanto, potrebbero non essere in fase di trattamento attivo al momento della progressione della malattia. Si sconsiglia vivamente di considerare un aumento del PSA senza evidenza di progressione radiografica confermata come criterio per l'avvio di una nuova terapia antineoplastica sistemica durante le prime 12 settimane di terapia, nonché come criterio per l'avvio di una nuova terapia antineoplastica sistemica per tutto lo studio. Le valutazioni radiografiche proseguiranno fino alla conferma di progressione radiografica della malattia da parte dell'IRR, indipendentemente dal fatto che il paziente abbia interrotto il trattamento con il farmaco dello studio o abbia iniziato una successiva terapia antitumorale. La radioterapia palliativa per il trattamento di



metastasi ossee dolorose e l'avvio del trattamento con bifosfonati o altri agenti approvati che agiscono in maniera mirata sulle ossa sono consentiti e non devono comportare l'interruzione della terapia con il farmaco dello studio.

Se un paziente presenta una progressione radiografica in base alla valutazione dello sperimentatore durante il trattamento con il farmaco dello studio, pur continuando a trarne un beneficio clinico, è consentito il prosieguo del trattamento oltre la progressione. In tali casi, il paziente deve dare il proprio consenso prima di proseguire il trattamento con il farmaco dello studio.

I dati di sicurezza ed efficacia saranno esaminati periodicamente da un Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC).

#### Fase post-trattamento

Al momento dell'interruzione del trattamento, i pazienti si sottoporranno a una Visita di interruzione del trattamento, a una Visita di follow-up a 28 giorni, quindi proseguiranno con il follow-up a lungo termine. Prima dell'inizio della successiva terapia antitumorale, sarà raccolta una biopsia tumorale facoltativa dai pazienti che presentano progressione radiografica della malattia o progressione clinica della malattia inequivocabile e che forniscono l'opportuno consenso.

Le valutazioni radiografiche del tumore (effettuate con la stessa metodologia impiegata al momento dello screening iniziale dello studio [ad es., TAC e scintigrafia ossea]) proseguiranno fino a conferma della progressione radiografica della malattia da parte dell'IRR, indipendentemente dal fatto che il paziente abbia iniziato o meno la successiva terapia antitumorale.

Gli eventi avversi seri (SAE), gli eventi avversi di interesse speciale (AESI) e gli eventi avversi (EA) correlati al trattamento di Grado 3/4 in corso saranno monitorati fino a quando non ne verrà determinata la risoluzione o stabilizzazione o fino a perdita al follow-up. Dopo la Visita di follow-up a 28 giorni, dovranno essere riportati soltanto i SAE correlati al trattamento e tutti gli AESI, indipendentemente dalla causalità.

Tutti i pazienti saranno seguiti per monitorarne la sopravvivenza e i successivi trattamenti ogni 12 settimane ( $\pm 14$  giorni) rispetto all'ultima dose di farmaco dello studio fino a decesso, perdita al follow-up, ritiro del consenso o chiusura dello studio.

#### Fase di cross-over

I pazienti randomizzati alla terapia di comparazione avranno la possibilità di passare alla terapia con rucaparib dopo che l'IRR ne avrà confermato la progressione radiografica. Dopo aver fornito il consenso, i pazienti saranno valutati per garantire che vengano soddisfatti i criteri per la Fase di cross-over. Se idoneo, il paziente si sottoporrà a una serie di valutazioni previste dal protocollo per la Fase di trattamento con rucaparib, oltre che per la Fase post-trattamento.

#### Mascheramento

Il presente studio è in aperto; i farmaci dello studio non saranno in cieco o mascherati rispetto allo sperimentatore o al paziente, per cui entrambi sapranno quale trattamento viene somministrato. Verrà adottato un piano di mascheramento per limitare la conoscenza dei dati di efficacia complessivi da parte del personale dello sponsor.

### Numero di pazienti

Questo studio prevede di arruolare in totale circa 400 pazienti. Saranno randomizzati in totale 300 pazienti con una mutazione genetica deleteria in BRCA1/2 e circa 100 pazienti con una mutazione genetica deleteria in ATM. Il presente è uno studio multicentrico e multinazionale. I pazienti saranno randomizzati presso circa 135270 centri di studio distribuiti in tutto il mondo.

### Criteri di inclusione:

Tutti i pazienti che si arruolano nello studio devono soddisfare tutti i seguenti criteri di inclusione:

1. Aver firmato il modulo di consenso informato approvato da un Comitato etico indipendente prima di sottoporsi a qualsiasi valutazione specifica dello studio
2. Essere soggetti maschili con un'età  $\geq 18$  anni al momento della firma del modulo di consenso informato
3. Presentare un adenocarcinoma o tumore alla prostata scarsamente differenziato confermato istologicamente o citologicamente (sono escluse istologie pure a cellule piccole o istologie neuroendocrine pure di alto grado; è consentito il differenziamento neuroendocrino) che sia metastatico
4. Presentare castrazione medica o chirurgica, con livelli sierici di testosterone  $\leq 50$  ng/dl (1,73 nM). Se il paziente è attualmente trattato con analoghi dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) (pazienti che non si sono sottoposti a una orchietomia), la terapia deve essere proseguita per tutto lo studio
5. Essere idonei al trattamento con la terapia di comparazione scelta dal medico, selezionata prima della randomizzazione, in base alle informazioni di prescrizione corrispondenti
6. Presentare evidenza di progressione della malattia dopo il trattamento con 1 precedente terapia diretta contro l'AR di nuova generazione (abiraterone acetato, enzalutamide, apalutamide o agente sperimentale diretto contro l'AR) ~~per malattia resistente alla castrazione (-); il trattamento con le terapie anti-androgeniche meno recenti, come bicalutamide, flutamide e nilutamide, non viene conteggiato all'interno di questo limite~~;
7. La progressione della malattia dopo l'inizio della terapia più recente si basa su uno qualsiasi tra i seguenti criteri:
  - a. Aumento del PSA: un minimo di due livelli crescenti consecutivi, con un intervallo di  $\geq 1$  settimana tra ciascuna determinazione. La misurazione più recente allo screening deve aver dato un valore  $\geq 2$  ng/ml
  - b. Diagnostica per immagini transassiale: masse di tessuto molle nuove o progressive alla TAC o RMI definite secondo la Versione 1.1 dei criteri RECIST modificati
  - c. Scintigrafia ossea con radionuclidi: almeno 2 lesioni metastatiche nuove
8. Tutti i pazienti devono avere una mutazione genetica deleteria di BRCA1/2 o ATM. Le mutazioni devono essere identificate dalle analisi locali o attraverso le analisi centrali del plasma o del tessuto tumorale da parte dello sponsor. Per i risultati sui test locali, la classificazione della mutazione come deleteria deve essere documentata nella cartella clinica del paziente;
9. Presentare uno stato di validità pari a 0 o 1 secondo il Gruppo cooperativo orientale di oncologia (ECOG)
10. Avere un'adeguata funzionalità organica confermata dai seguenti valori clinici di laboratorio ottenuti entro 14 giorni dalla prima dose di farmaco dello studio:
  - a. Funzionalità del midollo osseo
    - i. Conta assoluta dei neutrofili (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
    - ii. Piastrine  $> 100 \times 10^9/l$

- iii. Emoglobina  $\geq 10$  g/dl indipendentemente da una trasfusione eseguita entro 14 giorni
  - b. Funzionalità epatica
    - i. Aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT)  $\leq 3$  volte il limite superiore della norma (ULN)
    - ii. Bilirubina  $\leq 1,5$  volte l'ULN ( $< 2$  volte l'ULN se l'iperbilirubinemia è dovuta alla sindrome di Gilbert)
  - c. Funzionalità renale
    - i. Velocità stimata di filtrazione glomerulare (GFR)  $\geq 45$  ml/min utilizzando la formula di Cockcroft-Gault
11. I pazienti di sesso maschile che si sono impegnati a sottoporsi alle seguenti misure per la durata dello studio e dopo l'ultima dose del farmaco dello studio per il periodo di tempo specificato:
- a) Utilizzare un preservativo durante il rapporto sessuale mentre si è sottoposti al trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose del farmaco dello studio
  - b) Non donare sperma durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose di rucaparib,
  - c) Coloro con compagne in età fertile possono essere arruolati se:
    - i. Presentano una documentazione che confermi di essere stati resi sterili chirurgicamente (ovvero, mediante vasectomia);
    - ii. Si impegnano a praticare l'astinenza assoluta durante il trattamento e per 64 mesi successivi all'ultima dose di farmaco dello studio; oppure
    - iii. Si impegnano a utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace (fare riferimento al protocollo) con la loro compagna durante il trattamento e per 6 mesi successivi all'ultima dose di farmaco dello studio
12. Hanno un'aspettativa di vita di almeno 6 mesi

### **Criteri di esclusione:**

I pazienti saranno esclusi dalla partecipazione se soddisfano uno qualsiasi dei seguenti criteri:

1. Presentano una seconda neoplasia attiva, ad eccezione di carcinoma cutaneo non-melanoma trattato a scopo curativo, carcinoma in situ o carcinoma della vescica superficiale
  - I pazienti con un'anamnesi di neoplasia completamente trattata e che attualmente non presentano alcuna evidenza di quel tumore possono arruolarsi nello studio, a condizione che tutte le terapie siano state completate  $> 6$  mesi prima e/o trapianto di midollo osseo (BMT) effettuato  $> 2$  anni precedenti alla prima dose di rucaparib
2. Hanno ricevuto un precedente trattamento con qualsiasi PARPi
3. Hanno ricevuto un precedente trattamento con chemioterapia (ad es., docetaxel, mitoxantrone, ciclofosfamida, agenti a base di platino) per l'mCRPC. È consentito il precedente trattamento con docetaxel (o altra chemioterapia con tassani) somministrato per malattia resistente/sensibile alla castrazione
4. Presentano metastasi del sistema nervoso centrale (SNC) sintomatiche e/o non trattate. I pazienti con metastasi asintomatiche del SNC precedentemente trattate sono idonei a condizione che siano rimasti clinicamente stabili (non abbiano richiesto l'uso di steroidi per almeno 4 settimane precedenti alla prima dose di farmaco dello studio) e che dispongano di opportune scansioni alla valutazione di screening
5. Presentano compressione del midollo spinale sintomatica o imminente, salvo se adeguatamente trattata, clinicamente stabile e asintomatica
6. Hanno uno stent duodenale pre-esistente e/o qualsiasi disturbo o difetto gastrointestinale che, a giudizio dello sperimentatore, interferirebbe con l'assorbimento del farmaco dello studio



7. Sono affetti da una malattia nota correlata al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o alla sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) o anamnesi di epatite B o C cronica, ad eccezione dei pazienti con una risposta virologica sostenuta dopo il completamento del trattamento per l'epatite C
  8. Hanno ricevuto un trattamento con chemioterapia, ~~radioterapia~~, terapia con anticorpi, immunoterapia, terapia genica, inibitori dell'angiogenesi o farmaci sperimentali entro 14 giorni precedenti alla prima dose di farmaco dello studio. Il trattamento con le terapie ormonali (ad eccezione di analoghi dell'LHRH) deve essere interrotto almeno 7 giorni prima della prima dose del farmaco dello studio
  9. Mostrano un effetto avverso della precedente terapia che non si è risolto a Grado  $\leq 1$ , esclusa l'alopecia, secondo i Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE) dell'Istituto nazionale dei tumori (NCI). Può essere ammessa una tossicità non ematologica di Grado 2 in corso correlata al regime terapeutico più recente, salvo previa approvazione da parte dello sponsor
  10. Hanno iniziato una terapia con corticosteroide a basso dosaggio, bifosfonato o denosumab o ne hanno aggiustato la dose/il regime entro < 28 giorni precedenti alla prima dose di farmaco dello studio. I pazienti sottoposti a un regime stabile con corticosteroide a basso dosaggio, bifosfonato o denosumab sono idonei e possono continuare il trattamento
  11. Sono stati sottoposti a una procedura chirurgica minore non correlata allo studio entro < 5 giorni, o procedura chirurgica maggiore entro < 21 giorni, precedenti alla prima dose di farmaco dello studio; in tutti i casi, il paziente deve essersi sufficientemente ripreso ed essere stabile prima della somministrazione del trattamento
  12. Presentano qualsiasi altra condizione che potrebbe aumentare il rischio associato con la partecipazione allo studio o che potrebbe interferire con l'interpretazione dei risultati dello studio e, a giudizio dello sperimentatore, renderebbe il paziente non idoneo a partecipare allo studio
- A nessun paziente che si arruola nello studio saranno consentite deroghe a questi criteri di inclusione o esclusione da parte dello sperimentatore e dello sponsor o dei suoi designati.
- I criteri di inclusione/esclusione per accedere alla Fase di cross-over dello studio sono descritti nel protocollo.

### **Randomizzazione**

I pazienti idonei saranno randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere rucaparib (600 mg BID) o la scelta del medico (specificata prima della randomizzazione) di docetaxel o terapia diretta contro l'AR (abiraterone acetato o enzalutamide, quello che il paziente non ha ancora ricevuto). La randomizzazione sarà eseguita attraverso una procedura di randomizzazione centrale utilizzando un Sistema di risposta interattiva (IXRS). Quelli che seguono saranno inclusi come fattori di stratificazione della randomizzazione al momento dell'ingresso nello studio per garantire che i gruppi di trattamento siano bilanciati:

1. Stato ECOG 0 rispetto a 1
2. Presenza o meno di metastasi epatiche
3. Mutazione genetica nel gene BRCA1 rispetto al gene BRCA2 rispetto al gene ATM

### **Trattamento dello studio**

#### **Rucaparib:**

La dose iniziale e il regime di rucaparib è di 600 mg assunti BID. I pazienti possono assumere rucaparib con o senza cibo. Ogni dose deve essere assunta con almeno 240 ml di acqua a distanza di 12 ore l'una dall'altra per quanto possibile, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno. Rucaparib può

essere fornito in compresse ai dosaggi di 200, 250 e 300 mg (come base libera). Le compresse devono essere ingerite intere.

In caso di tossicità inaccettabile, sono consentite sospensioni o riduzioni della dose.

**Abiraterone acetato più prednisone:**

La dose iniziale di abiraterone è di 1.000 mg per via orale una volta al giorno (QD). Non è consentito ingerire cibo per almeno 2 ore prima e 1 ora dopo la somministrazione. Le compresse devono essere ingerite intere, con acqua. Prednisone deve essere somministrato contemporaneamente a una dose di 10 mg/giorno per via orale.

**Enzalutamide:**

La dose iniziale di enzalutamide è pari a 160 mg per via orale QD. Enzalutamide può essere assunto con o senza cibo. Le capsule devono essere deglutite intere con acqua.

**Docetaxel più prednisone o prednisolone:**

Docetaxel alla dose di 75 mg/m<sup>2</sup> deve essere somministrato per via endovenosa (EV) ogni 3 settimane, per un massimo di 10 cicli (dopodiché non deve essere somministrato alcun trattamento dello studio aggiuntivo; tuttavia, le valutazioni possono proseguire). Docetaxel viene somministrato in combinazione con prednisone o prednisolone alla dose di 5 mg BID.

I pazienti continueranno il trattamento con il farmaco dello studio fino a conferma radiografica della progressione della malattia da parte dell'IRR utilizzando la Versione 1.1 dei criteri RECIST modificati e i criteri PCWG3 (soltanto per lesioni ossee), progressione clinica della malattia inequivocabile, tossicità inaccettabile o incapacità di tollerare ulteriormente il trattamento, perdita al follow-up o ritiro del consenso.

Le modifiche alla dose dei farmaci comparatori sono consentite secondo l'etichetta e le linee guida sul trattamento previste dall'istituto locale.

Se un paziente che riceve il farmaco dello studio ha soddisfatto i criteri per la conferma della progressione radiografica della malattia utilizzando la Versione 1.1 dei criteri RECIST modificati e/o i criteri PCWG3, pur continuando a trarre beneficio clinico a giudizio dello sperimentatore, allora sarà consentito proseguire il trattamento dietro un consenso aggiuntivo.

**Farmaci concomitanti**

Durante lo studio, potrà essere impiegata una terapia di supporto (ad es., antiemetici, analgesici per il controllo del dolore) a discrezione dello sperimentatore e in conformità alle procedure istituzionali. La terapia di supporto deve essere registrata per ciascun paziente nell'apposita sezione dell'eCRF.

Eritropoietina, darbepoietina alfa e/o fattori stimolanti la formazione di colonie ematopoietiche per il trattamento delle citopenie devono essere somministrati secondo lo standard di cura e in conformità alle linee guida istituzionali. Le soglie trasfusionali per il supporto con emoderivati saranno conformi alle linee guida istituzionali.

Durante lo studio è consentita la radioterapia palliativa per il trattamento di metastasi ossee dolenti. Il trattamento con rucaparib deve essere mantenuto prima dell'inizio della radioterapia e fino a quando il paziente non si sarà ripreso da qualsiasi tossicità correlata alle radiazioni.

Per i pazienti che non si sono sottoposti a orchietomia e che attualmente stanno ricevendo analoghi dell'LHRH al momento del consenso, la terapia deve essere continuata per tutto lo studio.

Durante la partecipazione del paziente allo studio, non è consentita alcun'altra terapia antitumorale (comprese chemioterapia, radioterapia, anticorpi, immunoterapia, terapia genica, inibitori dell'angiogenesi o altri farmaci sperimentali) di alcun tipo, ad eccezione degli analoghi dell'LHRH e

della radioterapia palliativa per le metastasi ossee dolenti.

Su indicazione clinica, è consentito l'inizio del trattamento con bifosfonati o altri agenti approvati che agiscono sulle ossa e tali terapie non devono comportare l'interruzione del trattamento dello studio, a meno che il paziente non presenti un'evidenza radiografica di progressione della malattia.

Si sconsiglia l'uso di terapie erboristiche e complementari a causa di effetti collaterali non noti e di potenziali interazioni con il farmaco.

Secondo i risultati dello studio clinico CO-338-044 sulle interazioni con il citocromo P450 (CYP), rucaparib è un inibitore moderato di CYP1A2 e un inibitore debole di CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A e non ha mostrato nessun effetto clinicamente significativo sulla glicoproteina P (P-gp). È necessario prestare attenzione all'uso di farmaci concomitanti che sono substrati degli enzimi di CYP summenzionati con finestre terapeutiche ristrette.

Sebbene il metabolismo in vitro di rucaparib mediato da CYP3A4 fosse lento, un contributo significativo di CYP3A4 in vivo non può essere escluso. È necessario prestare attenzione all'uso di inibitori e induttori forti di CYP3A4 concomitanti.

Per i pazienti che assumono warfarin, è necessario sottoporre a regolare monitoraggio il rapporto normalizzato internazionale (INR) in base alle pratiche standard istituzionali e i pazienti che assumono fenitoina dovrebbero ricevere un monitoraggio del livello di farmaco terapeutico.

In vitro, rucaparib è un potenziale inibitore di MATE1 e MATE2-K, un inibitore moderato di OCT1 e un inibitore debole di OCT2. Poiché l'inibizione di questi trasportatori potrebbe aumentare l'eliminazione della metformina renale e diminuire l'assorbimento di metformina nel fegato, è necessario prestare attenzione quando la metformina è somministrata insieme a rucaparib. Inoltre, rucaparib è un inibitore di BCRP con valore IC50 che suggerisce una potenziale inibizione di BCRP e una maggiore esposizione dei prodotti medicinali che sono substrati di BCRP (ad es., rosuvastatina).

### **Criteri per l'interruzione del trattamento**

Un paziente deve interrompere il trattamento con il farmaco dello studio se si verifica una qualsiasi delle seguenti situazioni:

- progressione clinica inequivocabile della malattia;
- tossicità inaccettabile o incapacità di tollerare ulteriormente il trattamento;
- perdita al follow-up; ~~oppure~~
- ritiro del consenso.

### **Valutazioni di efficacia**

La malattia del tessuto molle (viscerale e nodale) sarà valutata per evidenziarne una risposta radiografica basata sulla Versione 1.1 dei criteri RECIST modificati. Le lesioni ossee saranno monitorate e valutate per evidenziarne una progressione radiografica in base ai criteri PCWG3. Sarà valutata anche la risposta del PSA.

Le valutazioni del tumore saranno eseguite durante lo screening (basale), al termine di ogni 8 settimane di calendario ( $\pm 7$  giorni) rispetto al Giorno 1 dello studio (Settimana 1) fino a 24 settimane, quindi ogni 12 settimane di calendario ( $\pm 7$  giorni), fino a conferma della progressione radiografica della malattia in base alla Versione 1.1 dei criteri RECIST modificati e/o ai criteri PCWG3 (solo per lesioni ossee), valutata dall'IRR, perdita al follow-up, ritiro o chiusura dello studio. Le valutazioni del tumore continueranno ad essere eseguite fino a conferma della progressione radiografica della malattia da parte dell'IRR. Se si nota una risposta completa (CR) o una risposta parziale (PR), una scansione di

conferma deve essere eseguita almeno 4 settimane dopo che la risposta iniziale è stata documentata per la prima volta.

Le valutazioni del tumore devono comprendere esami clinici e adeguate tecniche di diagnostica per immagini (ovvero, TAC di torace, addome e pelvi con sezioni dello spessore giusto secondo quanto previsto dalla Versione 1.1 dei criteri RECIST modificati); se necessario, possono essere eseguite anche altre indagini (RMI, radiografie, tomografia a emissione di positroni [PET]/TAC ed ecografie). Se un centro è in grado di documentare che la TAC eseguita nell'ambito di una PET/TAC presenta la stessa qualità diagnostica di una TAC diagnostica (con mezzo di contrasto EV e orale), allora la porzione di TAC della PET/TAC può essere utilizzata per le misurazioni previste dai criteri RECIST. Le scansioni ossee con radionuclidi (dell'intero corpo) devono essere eseguite utilizzando <sup>99m</sup>Tc-metilene bisfosfonato (MPD) o idrossi bisfosfonato (HDP). Tutte le sedi affette da malattia devono essere sottoposte a monitoraggio e le stesse metodologie impiegate per rilevare le lesioni al basale devono essere adottate per monitorare le stesse lesioni per tutta la durata dello studio clinico. Se un paziente presenta metastasi cerebrali note, la malattia deve essere valutata ad ogni momento richiesto per la valutazione.

Copie delle TAC e delle scintigrafie ossee (e di altri esami di diagnostica per immagini, se pertinenti) eseguite da tutti i pazienti saranno sottoposte all'IRR.

Il PSA sarà misurato a livello locale allo screening, ad ogni visita presso la clinica, alla Visita di interruzione del trattamento e alla Visita di follow-up a 28 giorni.

#### **Valutazioni di sicurezza**

Sicurezza e tollerabilità saranno valutate in base a quanto segue:

- Incidenza, tipo, serietà e gravità degli EA riportati;
- Indagini cliniche di laboratorio (ematologia, ematochimica sierica e analisi delle urine);
- Segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca e temperatura corporea);
- Elettrocardiogrammi (ECG) a 12 derivazioni;
- Esami obiettivi; e
- Stato di validità secondo ECOG

#### **Metodi statistici**

##### **Giustificazione della dimensione del campione**

L'arruolamento totale previsto è di circa 400 pazienti, dei quali 300 nel sottogruppo con mutazione deleteria in BRCA1/2 e circa 100 nel sottogruppo con mutazione deleteria in ATM. Si prevede una rPFS mediana di 6 mesi per il braccio di controllo, di 10 mesi per rucaparib nel sottogruppo di pazienti con una mutazione deleteria in BRCA1/2 e 9 mesi per rucaparib nella popolazione totale. Una dimensione del campione di 300 pazienti nel sottogruppo con una mutazione deleteria in BRCA1/2 dovrebbe risultare in almeno 200 eventi di rPFS, che forniranno all'incirca una potenza del 90% di rilevare un rapporto di rischio (HR) di 0,6 a un livello di significatività unilaterale pari a 0,025. Una dimensione del campione di circa 400 pazienti totali dovrebbe risultare in almeno 270 eventi di rPFS, che forniranno all'incirca una potenza del 90% di rilevare un rapporto di rischio (HR) di 0,67 a un livello di significatività unilaterale pari a 0,025.

#### **Considerazioni statistiche generali**

Gli endpoint primario e secondari principali saranno analizzati tra i pazienti con una mutazione deleteria in BRCA1/2 e tutti i pazienti randomizzati, utilizzando una procedura ordinata di confronti multipli decrescente. L'endpoint primario della rPFSirr nel sottogruppo di pazienti con una mutazione deleteria in BRCA1/2 sarà testato dapprima a un livello di significatività bilaterale pari a 0,05. Se l'rPFSirr nel sottogruppo di pazienti con una mutazione deleteria in BRCA1/2 risulta statisticamente significativa, allora verrà testata in tutti i pazienti randomizzati. Proseguendo in maniera ordinata decrescente, l'ORR (valutato dall'IRR) sarà testato al livello di significatività bilaterale di 0,05 e in seguito saranno testati i rimanenti endpoint secondari principali di DOR (valutata dall'IRR), tempo alla progressione del PSA e risposta del PSA. Se la significatività statistica non viene raggiunta per un test, allora non verrà dichiarata per tutte le analisi successive nella procedura ordinata decrescente.

Le variabili quantitative saranno riepilogate mediante statistiche descrittive. Per le variabili registrate su una scala continua, sarà presentato quanto segue: N, media, deviazione standard, mediana, valore minimo e valore massimo. Le variabili categoriche saranno presentate utilizzando frequenze e percentuali. Per riepilogare le variabili del tempo all'evento, sarà utilizzato il metodo di Kaplan-Meier. Il rapporto di rischio stratificato dal modello dei rischi proporzionali di Cox sarà utilizzato per stimare l'HR tra i gruppi di trattamento randomizzati.

#### **Analisi di efficacia primaria:**

L'rPFSirr è definita come il tempo trascorso dalla randomizzazione alla prima evidenza obiettiva di progressione radiografica o fino al decesso per qualsiasi causa (a seconda di quale evento si verifichi prima). La progressione radiografica della malattia include la progressione della malattia dei tessuti molli valutata secondo la Versione 1.1 dei criteri RECIST modificati e la progressione confermata della malattia ossea valutata secondo i criteri PCWG3. L'rPFS, valutata dallo sperimentatore (rPFSinv), è definita allo stesso modo e sarà di supporto all'endpoint primario, l'rPFSirr.

#### **Analisi di efficacia secondarie:**

L'ORR è definito come la percentuale di pazienti con una risposta confermata di risposta completa (CR) o risposta parziale (PR) utilizzando la Versione 1.1 dei criteri RECIST modificati (ovvero, CR o PR valutata dall'IRR e assenza di progressione ossea secondo i criteri PCWG3). Secondo i criteri RECIST, per poter attribuire una migliore risposta complessiva di CR o PR, i cambiamenti nelle misurazioni del tumore devono essere confermati da valutazioni ripetute che devono essere eseguite non meno di 4 settimane dopo che il criterio di risposta sia soddisfatto per la prima volta.

La DOR è definita come il tempo trascorso dalla data in cui viene riportata la prima PR o CR al momento in cui viene documentata la progressione della malattia, compresa quella ossea (Versione 1.1 dei criteri RECIST modificati/criteri PCWG3).

Il tempo alla progressione del PSA è definito come il tempo trascorso dalla randomizzazione alla data in cui è stato misurato un incremento  $\geq 25\%$  e un incremento assoluto  $\geq 2$  mg/ml nel PSA rispetto al nadir (o al valore basale per i pazienti che non hanno avuto una diminuzione nel PSA). L'incremento deve essere confermato da una seconda valutazione consecutiva condotta almeno 3 settimane più tardi.

La risposta del PSA confermata è definita come una riduzione  $\geq 50\%$  (o  $\geq 90$ ) nel PSA rispetto al basale fino al risultato di PSA più basso post-basale, con una valutazione consecutiva condotta almeno 3 settimane più tardi. La risposta del PSA sarà calcolata per tutti i pazienti che presentano valori di PSA al basale e almeno una valutazione post-basale. Il PSA sarà valutato da un laboratorio locale.

L'OS è definita come la data dalla randomizzazione alla data del decesso per qualsiasi causa.

Il CBR è definito come la combinazione di CR, PR e malattia stabile (SD) secondo la Versione 1.1 dei criteri RECIST modificati senza alcuna progressione ossea in base ai criteri PCWG3.



### **Analisi di sicurezza**

Gli EA, i risultati clinici di laboratorio i segni vitali, lo stato di validità secondo ECOG, il peso corporeo e i farmaci concomitanti/le procedure saranno riassunti in forma tabellare. Gli EA saranno riassunti complessivamente e in maniera separata per SEA, AESI, ES che portano all'interruzione, EA che portano al decesso ed EA di Grado  $\geq 3$  secondo la Versione 4.03 dei criteri NCI-CTCAE. Il peso corporeo e i segni vitali saranno riassunti in maniera descrittiva (N, media, deviazione standard, mediana, valore minimo e valore massimo). Lo stato di validità secondo l'ECOG sarà riassunto per categoria.

Un IDMC esaminerà periodicamente i dati di sicurezza ed efficacia per garantire un rapporto complessivo rischi/benefici accettabile per i pazienti che partecipano allo studio.

### **Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati**

Un IDMC con rappresentanze multidisciplinari valuterà regolarmente il rapporto rischi/benefici nel corso dello studio e raccomanderà eventuali modifiche potenziali da attuare nella conduzione dello studio. Non sono previste analisi formali di efficacia o futilità ad interim per l'interruzione anticipata; l'IDMC potrà suggerire che lo studio venga interrotto qualora venisse osservata un'eccessiva tossicità nei tassi di EA gravi e/o di Grado 3 e 4.

### **Data di approvazione ~~dell'emedamento 1~~dell'emendamento 2 al protocollo**

~~7 dicembre 2017~~ 19 giugno 2018