

## Résumé du protocole

<b>Intitulé de l'étude</b>	Étude multicentrique randomisée de phase III comparant l'enzalutamide et la combinaison de Ra-223 et d'enzalutamide chez les patients atteints de cancer de la prostate avec des métastases osseuses résistant à la castration asymptomatique ou modérément symptomatique PEACE III
<b>Objectif(s)</b>	L'objectif principal de l'étude est d'évaluer si la combinaison d'enzalutamide et de Ra223 améliore la survie sans progression radiologique (rPFS1) par rapport à l'enzalutamide seul chez les patients atteints de cancer de la prostate avec des métastases osseuses résistant à la castration (CPRC).
<b>Méthodologie</b>	<p>Il s'agit d'une étude ouverte randomisée de phase III.</p> <p>Les patients seront randomisés de façon centralisée au siège de l'EORTC selon un rapport de 1/1 afin de recevoir un traitement par enzalutamide (traitement standard) ou par enzalutamide et Ra223 (traitement expérimental).</p> <p>La randomisation s'effectue selon une technique de minimisation comprenant les facteurs de stratification suivants : pays, douleur (BPI 0-1 vs. BPI 2-3), traitement antérieur par docétaxel (non vs. oui) et traitement par agents ciblant les os au moment de la randomisation (déno-sumab ou bisphosphonates) (aucun ou pendant <math>\leq 4</math> semaines vs. pendant <math>&gt; 4</math> semaines). Ce processus d'attribution se produira indépendamment chez les patients ayant déjà reçu un traitement par abiratérone et chez ceux sans traitement préalable par l'abiratérone.</p> <p>Le critère d'évaluation principal rPFS1 fera l'objet d'un audit rétrospectif dénommé revue centralisée indépendante en aveugle (BICR).</p> <p>Trois analyses intérimaires de toxicité sont prévues dans cette étude afin de contrôler toute toxicité excessive dans le groupe expérimental. Ces résultats de toxicité seront examinés par le Comité de surveillance des données.</p>

<p><b>Nombre de patients</b> Effectif prévu (protocole statistique)</p>	<p>416 patients</p> <p>L'étude est dimensionnée pour détecter un rapport de risque (HR) de 0,68 avec un niveau de signification unilatéral de 0,025 et une puissance de 90%.</p> <p>Les hypothèses suivantes soutiennent les calculs de la taille de l'échantillon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nous avons supposé que 416 patients seraient recrutés sur une période de 78 mois (356 dans la cohorte sans traitement préalable à l'abiratéron - 85,6% et 60 dans la cohorte avec traitement antérieur à l'abiratéron - 14,6%).</li> <li>• Nous avons supposé que la rPFS1 à 6 mois était de 78% dans la cohorte sans traitement préalable par abiratéron (rPFS1 médiane de 17 mois) et de 50% dans la cohorte avec traitement antérieur par abiratéron (rPFS1 médiane de 6 mois). Le rPFS1 à 6 mois sous la valeur nulle estimée à l'aide de la combinaison de cas devrait être de 74%.</li> <li>• Nous avons supposé qu'une taille d'effet relative similaire de HR = 0,68 est attendue pour tous les patients, quel que soit le traitement antérieur par abiratéron.</li> </ul> <p>Un total de 283 rPFS1 sont nécessaires pour que le test statistique réponde aux exigences ci-dessus. En prévoyant qu'un total de 416 patients entreront dans l'étude en 78 mois, 283 événements rPFS1 devraient être survenus 87 mois après le premier patient (durée totale de l'étude = 7,25 ans) si l'effet du traitement cible est vrai ou plus tôt si l'hypothèse nulle est vraie.</p>
---	--

Effectif étudié	<p><b>L'analyse principale sera réalisée chez tous les patients randomisés (416) lorsque 283 événements du critère d'évaluation principal auront été observés.</b></p>
<p><b>Diagnostic et principaux critères d'inclusion</b></p>	<p><b>Maladie</b></p> <p>Diagnostic d'adénocarcinome de la prostate confirmé histologiquement</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Asymptomatique ou modérément symptomatique (défini par la douleur la plus forte &lt; 4 sur l'échelle du Brief Pain Inventory score à la question #3 de la version courte)</li> <li>◆ Métastases osseuses avec <math>\geq 4</math> métastases osseuses (zones ambiguës d'hyperfixation à la scintigraphie osseuse au <math>^{99m}\text{Tc}</math>, qui doivent être confirmées par TDM ou IRM) avec ou sans métastases lymphatiques supplémentaires. Les patients qui présentent des métastases viscérales ne sont pas admis. Les patients présentant des lésions osseuses multifocales sont autorisés, tandis que les patients présentant des lésions osseuses confluentes diffuses (superscan) ne sont pas autorisés à participer à l'essai. <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Note</b> : Les patients doivent commencer le traitement avec un agent de protection des os (à des doses utilisées pour réduire l'incidence des événements liés au squelette), idéalement avant ou au moment de la randomisation, s'ils ne l'ont pas déjà commencé. Un minimum de deux doses est recommandé avant la première administration de Ra223 dans le groupe expérimental. La première administration de Ra223 doit être prévue au moins 6 semaines après la première administration de l'agent de protection des os.</li> </ul> </li> <li>◆ Dans les centres français, les patients ne doivent pas subir un scanner TEP/TDM pour réévaluer le cancer de la prostate, utilisant des produits radiopharmaceutiques tels que le <math>^{18}\text{F}</math>-FDG, le <math>^{18}\text{F}</math>-fluorure, le <math>^{18}\text{F}</math>fluorocholeline ou un ligand PSMA (un antigène de membrane spécifique de la prostate) ou autre.</li> </ul>

- ◆ CPRC en progression selon les critères du PCWG3 (Prostate Cancer Working Group 3), c'est-à-dire :
  - ◆ Pour les patients dont la progression de la maladie se manifeste uniquement par une augmentation du taux de PSA, il est nécessaire de documenter les augmentations consécutives de PSA à des intervalles d'au moins une semaine, avec la dernière valeur  $\geq 2$  ng/mL.
  - ◆ Pour les patients dont la progression de la maladie se manifeste au niveau des os, quelle que soit la progression par augmentation du taux de PSA, les directives du PCWG3 requièrent l'apparition d'au moins 2 nouvelles lésions. Les résultats ambigus doivent être confirmés par des méthodes d'imagerie autres qu'une scintigraphie osseuse (TDM ou IRM, par exemple).
  - ◆ Pour les patients dont la progression de la maladie se manifeste au niveau de sites ganglionnaires, quelle que soit la progression par augmentation du taux de PSA, le PCWG3 requiert une progression conforme aux critères RECIST 1.1.
- ◆ Traitement par suppression androgénique en cours, par agoniste ou antagoniste de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante, ou orchidectomie bilatérale.
- ◆ Absence de métastases du système nerveux central connues ou de tumeur leptoméningée étendue.

#### État des patients

- ◆ Les patients doivent être âgés d'au moins 18 ans.
- ◆ Indice de performance de l'OMS 0-1.
- ◆ Indice de Charlson  $\leq 3$ .
  - ◆ T-score  $-2,5$  lors d'un scan DXA effectué au cours des 6 dernières semaines.

Note : Dans les centres français, un scan DXA doit être effectué au cours des 6 semaines avant la randomisation.
- ◆ Taux de testostérone sérique après castration  $< 50$  ng/dL.
- ◆ Biochimie et hématologie:
  - ◆ Fonction adéquate de la moelle osseuse (numération absolue de neutrophiles (NAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$  et hémoglobine  $\geq 10.0$  g/dl).
  - ◆ Taux de bilirubine totale  $\leq 1,5$  x la limite supérieure de la normale (LSN) de l'institution, sauf pour les patients atteints de la maladie de Gilbert  $\leq 5,0$  x LSN.
  - ◆ Aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT)  $\leq 2,5$  x LSN.
  - ◆ Créatinine  $\leq 1,5$  x LSN.
  - ◆ Albumine  $> 25$  g/L

- ◆ Fonction cardiaque normale selon les normes locales, mesurée par un ECG à 12 dérivations (enregistrement des 12 dérivations standardisé et complet).
- ◆ Pas de maladie cardiovasculaire significative, notamment :
  - ◆ Infarctus du myocarde moins de 6 mois avant la sélection.
  - ◆ Angine de poitrine non contrôlée moins de 3 mois avant la sélection.
  - ◆ Insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA), ou patients avec des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon la classification NYHA par le passé, sauf si un échocardiogramme réalisé lors de la sélection ou un scan MUGA effectué moins de 3 mois avant la sélection montre une fraction d'éjection du ventricule gauche  $\geq 45\%$ .
  - ◆ Antécédents d'arythmies ventriculaires cliniquement significatives (par exemple, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, torsades de pointes).
  - ◆ Antécédents de bloc cardiaque de deuxième/troisième degré de type Mobitz II sans stimulateur cardiaque permanent en place.
- ◆ Hypertension non contrôlée, mesurée par une pression artérielle systolique au repos  $> 140$  millimètres de mercure (mm Hg) ou une pression artérielle diastolique  $> 90$  mm Hg lors de la sélection.

**Note :** L'initiation ou l'ajustement du ou des médicaments antihypertenseurs est autorisé avant la randomisation. La tension artérielle doit être réévaluée en deux occasions séparées d'une heure minimum entre elles. Les valeurs moyennes SBP /DBP de chaque évaluation de la pression artérielle doivent être de  $\leq 140/90$  mm Hg pour qu'un patient soit admissible à l'étude.

- ◆ Hypotension, mesurée par une pression artérielle systolique  $< 86$  mm Hg lors de la sélection.
- ◆ Bradycardie, mesurée par un rythme cardiaque  $< 45$  battements par minute à l'ECG réalisé lors de la sélection ou de l'examen physique.
- ◆ Hyperglycémie non contrôlée, comme l'indique une glycémie à jeun de  $\geq 7$  mmol/L.
- ◆ Capacité à avaler le médicament à l'étude et à respecter les exigences de l'étude.
- ◆ Traitements antérieurs ou concomitants :
  - ◆ Traitement antérieur par docétaxel autorisé s'il est administré au moment sensible de la castration et s'il est amorcé dans les 4 mois après le début de la TSA.

**Remarque :** les patients qui ont reçu du docétaxel pour leur CPRC sont exclus.

- ◆ L'utilisation antérieure d'abiratérone est autorisée si le patient a présenté une réponse à l'abiratérone ou une maladie stable pendant au moins 1 an pour un cancer de la prostate métastatique sensible à la castration

**Remarque :** les patients ayant reçu de l'abiratérone pour le CRPC sont exclus.

- ◆ Un traitement antérieure à l'abiratérone par abiratérone est autorisé s'il a été arrêté au moins 4 semaines avant la randomisation
- ◆ Aucun traitement antérieur par enzalutamide, apalutamide, darolutamide ou Ra223.
- ◆ Aucun traitement concomitant par inhibiteurs de Cyp17 (abiratérone, orteronel) et kétoconazole.
- ◆ Un traitement antérieur par bicalutamide ou flutamide est autorisé s'il a été arrêté au moins 48 heures avant la randomisation.
- ◆ Les corticostéroïdes ne sont autorisés qu'à une dose < 10 mg de prednisone (ou l'équivalent), quelle que soit l'indication.
- ◆ Aucune radiothérapie externe de l'hémicorps réalisée antérieurement. Les patients qui ont passé d'autres types de radiographie externe antérieure sont éligibles à condition que la fonction de la moelle osseuse soit évaluée et réponde aux exigences du protocole pour l'hémoglobine, la numération absolue de neutrophiles et les plaquettes.
- ◆ Aucun traitement antérieur avec d'autres radionucléides (par exemple, strontium-89, samarium-153, rhénium-186 ou rhénium-188).
- ◆ Pas de participation à d'autre essai thérapeutique impliquant un médicament expérimental.
- ◆ Aucun traitement anticancéreux (sauf TSA) ni traitement par un autre agent expérimental dans les 4 semaines précédant la randomisation.
- ◆ Pas d'hypersensibilité connue aux composés liés à l'enzalutamide ou au Ra223 (consulter les brochures de l'investigateur).
- ◆ Aucun antécédent de tumeur maligne autre qu'un adénocarcinome de la prostate (sauf pour les patients atteints de carcinome basocellulaire, d'un carcinome épidermoïde, d'un carcinome in situ ou d'un cancer superficiel de la vessie de bas grade) ou si le patient n'a pas développé de tumeur maligne pendant une période de 3 ans avant la randomisation.
- ◆ Aucun antécédent de crise d'épilepsie, y compris de convulsions fébriles, de perte de conscience ou d'accident ischémique transitoire

dans les 12 mois précédant la randomisation, OU toute pathologie pouvant prédisposer aux crises d'épilepsie (par exemple, antécédents d'AVC, malformation artério-veineuse cérébrale, traumatisme crânien avec perte de conscience ayant nécessité une hospitalisation).

- ◆ Les médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène ou allonger l'intervalle QT ne sont pas autorisés.

- ◆ Aucune intervention chirurgicale majeure au cours des 4 semaines précédant le traitement.
- ◆ Aucun abus d'alcool ni de drogues.
- ◆ Pas d'autre maladie ou pathologie grave, notamment et de façon non limitative :
  - ◆ Toute infection  $\geq$  grade 2 selon les Critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute (NCI-CTCAE), version 4.
  - ◆ Pas de trouble gastro-intestinal ayant une incidence sur l'absorption (par exemple, gastrectomie ou ulcère gastro-duodéal actif).
  - ◆ Maladie de Crohn ou colite ulcéreuse.
- ◆ Ostéonécrose de la mâchoire
- ◆ Toute maladie osseuse ayant une activité ostéoblastique.
  - ◆ Dysplasie médullaire.
  - ◆ Incontinence fécale.
  - ◆ Affection engageant le pronostic vital sans rapport avec le cancer.
- ◆ Absence de maladie qui, de l'avis de l'investigateur, empêche la participation du patient à l'étude.
- ◆ Les participants qui ont des partenaires enceintes doivent utiliser un préservatif et ceux qui ont des partenaires en âge de procréer doivent utiliser un préservatif et un autre moyen de contraception adapté si ils sont sexuellement actifs pendant toute la durée du traitement à l'étude et pendant au moins 3 mois après l'administration de la dernière dose d'enzalutamide et 6 mois après l'administration de la dernière dose de Ra223. Pour être jugé efficace, un moyen de contraception doit correspondre à un taux d'échec faible (taux d'échec inférieur à 1 % par an) lorsqu'il est utilisé de manière systématique et approprié.
- ◆ Absence de toute circonstance psychologique, familiale, sociale ou géographique représentant une entrave potentielle au respect du protocole de l'étude et du calendrier de suivi ; de telles circonstances doivent être abordées avec le patient avant son inscription à l'essai.
- ◆ Avant la randomisation du patient, celui-ci doit attester par écrit de son consentement éclairé, en vertu des BPC-ICH et des réglementations nationales/locales.
- ◆ Un consentement spécifique doit être fourni pour la participation aux projets de recherche translationnelle.

**Remarque importante : TOUS les critères de sélection doivent être respectés et, si tel n'est pas le cas, il est obligatoire d'en discuter avec la direction de l'EORTC (siège) et le coordinateur de l'étude.**

<p><b>Traitement</b></p> <p>Produit testé, posologie et mode d'administration</p> <p>Durée du traitement</p>	<p>Groupe expérimental (combinaison) : Ra223 sera administré à une dose standard de 55 kBq / une fois par mois pendant 6 mois administré en combinaison avec de l'enzalutamide à une dose quotidienne de 160 mg et un agent de protection des os (acide zolédronique ou dénosumab). La première dose de Ra223 sera administrée jusqu'à 8 semaines après la randomisation. L'administration d'au moins deux doses d'un agent de protection des os (acide zolédronique ou dénosumab) est nécessaire avant la première administration de Ra223, et l'agent de protection des os devrait avoir été commencé au moins 6 semaines avant la première administration de Ra223.</p> <p>Le traitement sera administré jusqu'au diagnostic d'une deuxième tumeur maligne, au refus du patient de continuer le traitement ou à l'observation d'une toxicité excessive exigeant l'arrêt du traitement selon le protocole et/ou le médecin responsable. En cas de progression, Ra223 sera arrêté mais l'enzalutamide pourra être continué après une première progression ou jusqu'au début d'un nouveau traitement, selon la première de ces éventualités à survenir.</p>
<p>Traitement de référence, posologie et mode d'administration</p>	<p>Groupe standard : dose quotidienne standard de 160 mg d'enzalutamide par voie orale en combinaison avec un agent de protection des os (acide zolédronique ou dénosumab).</p> <p>Après la progression, l'enzalutamide peut être continué pendant une durée maximale de 3 mois avant de commencer un traitement actif de deuxième ligne.</p> <p>Les traitements ultérieurs sont définis par les médecins selon leur pratique locale standard.</p>

<p><b>Critères d'évaluation</b></p> <p>Efficacité</p> <p>Innocuité</p>	<p>La survie sans progression radiologique (rPFS1) est définie conformément aux recommandations du Groupe de travail sur les études cliniques portant sur le cancer de la prostate (PCWG3), version 3, dans le cadre d'un « retardement/empêchement » de la progression.</p> <p>Selon cette définition, un événement de progression répond aux classifications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Progression objective de la maladie selon les critères RECIST applicables aux lésions des tissus mous, avec l'exigence supplémentaire que la progression observée lors de la première évaluation de suivi doit être confirmée par un deuxième scan à <math>\geq 6</math> semaines d'intervalle.</li> <li>◆ Apparition de <math>\geq 2</math> nouvelles lésions osseuses et, pour la première évaluation de suivi uniquement (i.e. pendant 3 mois durant la période d'élévation momentanée du taux de testostérone), un scan de confirmation effectué à <math>\geq 6</math> semaines d'intervalle montrant au moins deux nouvelles lésions supplémentaires (critère 2+2)</li> </ul> <p><b>Dans le cadre du présent protocole :</b></p> <p><b>La progression du taux de PSA n'est pas considérée comme une progression de la maladie et ne devrait PAS déclencher de changement de traitement.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Critères d'évaluation secondaires : survie globale ; survie spécifique liée au cancer de la prostate ; premier événement squelettique symptomatique ; durée et incidence de la survie sans progression liée au premier événement squelettique ; taux de fractures du squelette, délai avant le début du traitement antinéoplasique suivant ; traitements choisis après la première progression de la maladie ; deuxième survie sans progression avec le schéma thérapeutique suivant (PFS2) ; douleur : score sur l'échelle du Brief Pain Inventory (BPI), délai d'apparition de la douleur ; délai avant l'utilisation d'opiacés pour les douleurs liées au cancer, qualité de vie (EQ-5D-5L).</li> </ul> <p>Les événements indésirables seront mesurés conformément aux « Critères communs de terminologie pour les événements indésirables » (CTCAE), version 4.0.</p>
<p><b>Méthodes statistiques</b></p>	<p>L'analyse principale des critères d'évaluation sera réalisée dans la population en intention de traiter. Des analyses de confirmation seront menées dans la population per-protocole.</p> <p>Toutes les analyses sont effectuées à une signification unilatérale de 0,025 et des intervalles de confiance (IC) bilatéraux à 95 %.</p> <p>Pour l'analyse principale, le critère d'évaluation principal rPFS1 sera comparé entre les deux groupes à l'aide d'un test du log-rank stratifié avec les quatre facteurs de stratification suivants : douleur (BPI 0-1 vs BPI 2-3), traitement antérieur par docétaxel (non vs oui), utilisation antérieure d'abiratéronne (non vs oui) et utilisation d'agents de ciblage osseux lors de la randomisation (déno-sumab ou bisphosphonates) (pas d'utilisation ou pendant <math>\leq 4</math> semaines vs pendant <math>&gt; 4</math> semaines).. L'effet du traitement</p>

	(risque relatif) sera estimé à l'aide d'un modèle de
--	--

	<p>régression de Cox stratifié avec les quatre mêmes facteurs de stratification : douleur (BPI 0-1 vs BPI 2-3), traitement antérieur par docétaxel (non vs oui), utilisation antérieure d'abiraterone (non vs oui) et utilisation d'agents de ciblage osseux lors de la randomisation (déno-sumab ou bisphosphonates) (pas d'utilisation pendant <math>\leq 4</math> semaines vs pendant <math>&gt; 4</math> semaines)..</p> <p>Les estimations de la probabilité de rPFS1 dans le temps seront établies selon la méthode Kaplan-Meier. La durée de survie médiane et l'intervalle de confiance non paramétrique associé seront calculés. Les taux à 6 mois et à 1 an seront estimés à l'aide d'une transformation log-log des estimations obtenues selon la méthode de Kaplan Meier et de l'écart-type de l'estimation obtenue selon la méthode de Kaplan Meier à partir de la formule de Greenwood.</p> <p>Plusieurs analyses de sensibilité du critère d'évaluation principal seront effectuées.</p> <p>Analyse de sensibilité 1 : l'analyse définie ci-dessus sera reproduite dans la population per-protocole.</p> <p>Analyse de sensibilité 2 : l'analyse dans la population en intention de traiter sera reproduite avec un test du log-rank non ajusté.</p> <p>Des analyses exploratoires évalueront l'homogénéité de l'effet du traitement dans les différents niveaux des facteurs de stratification à l'aide de tests d'interaction et de graphiques en forêt.</p>
<b>Recherche translationnelle</b>	<p>Dans cette étude, nous prévoyons d'analyser les échantillons de sérum et d'urine prélevés au début, pendant et après le traitement sur les patients recrutés dans l'étude pour identifier d'éventuels biomarqueurs osseux ayant une valeur pronostique et prédictive des résultats (survie sans progression et survie globale) et pour identifier une signature protéinique à partir d'échantillons de sérum.</p> <p>Ce projet de recherche est optionnel. Des prélèvements de sang périphérique et d'urine seront effectués avant le traitement et à différentes échéances pendant le traitement (au début du traitement, à 3 mois et à 4 mois puis au moment de la progression de la maladie).</p>
<b>Qualité de vie</b>	<p>Qualité de vie EQ-5D-5L, Score sur l'échelle du Brief Pain Inventory.</p>