

## Interventionelle Studie beim nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom

**Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zu ARN-509 bei Männern mit nicht metastasiertem (M0) kastrationsresistenten Prostatakarzinom (SPARTAN) - Studie AP 82/14 der AUO.**

Für die Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne Vorliegen von Fernmetastasen (m0CRPC) gibt es derzeit außer dem Fortführen der konventionellen Androgendeprivation keine weitere zugelassene Therapie bzw. Leitlinienempfehlung außerhalb von klinischen Studien. Für m0CRPC-Patienten, die ein hohes Risiko für eine Fernmetastasierung haben, soll jetzt ein neuer Therapieansatz geprüft werden: In der vorliegenden Studie soll an diesen Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit von ARN-509, einem neuartigen Androgenrezeptorblocker, untersucht werden. Eingeschlossen werden können Patienten, die unter Hormonenzugstherapie oder nach Orchiektomie eine PSA-Verdopplungszeit von  $\leq 10$  Monaten aufweisen.

ARN-509 ist ein Androgenrezeptor-Antagonist der zweiten Generation, der kompetitiv die Bindung am Androgenrezeptor inhibiert, die nukleäre Translokation des Androgenrezeptors hemmt und die DNA-Bindung sowie die Rekrutierung von Co-Aktivatoren inhibiert. Vorläuferstudien lassen vermuten, dass dadurch eine hohe Rate von Remissionen des CRPC bewirkt werden kann.

Primärer Endpunkt der Studie ist das metastasenfrem Überleben (MFS), sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben (OS), die Zeit bis zur symptomatischen Progression, die Zeit bis zur Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie, das progressionsfreie Überleben (PFS), die Zeit bis zur Metastasierung sowie die Sicherheit und Tolerabilität der Therapie. Zur Beantwortung der Fragen werden die Patienten mittels stratifizierter Randomisierung (2:1) in 2 Arme aufgeteilt: Im Prüfarm wird ARN-509 in einer Tagesdosis von 240 mg verabreicht, im Kontrollarm ein Placebo gegeben; in beiden Studienarmen wird außerdem die Androgendeprivationstherapie weitergeführt. Die Therapie erfolgt bis zum Auftreten eines radiographischen Progresses (CT/MRT), der durch ein zentrales und unabhängiges Reviewkomitee verblindet bestätigt sein muss. Nach Abschluss der Therapie werden weiterhin im Rahmen eines Follow-up Daten zum Erreichen der sekundären Endpunkte erhoben.

Tab. 1: Teilnehmende Studienzentren.

Teilnehmende Zentren	
Berlin	Dr. Götz Geiges, Tel.: 030/8818598, E-Mail: goetz.geiges@freenet.de
Braunschweig	Prof. Dr. Peter Hammerer, Tel.: 0531/5952492, E-Mail: p.hammerer@klinikum-braunschweig.de
Duisburg	Dr. Michael Berse, Tel.: 0203/3489880, E-Mail: berse@urologie-duisburg.de
Duisburg	Dr. Eva Hellmis, Tel.: 0203/50 03 040, E-Mail: hellmis@urologicum-duisburg.de
Frankfurt	PD Dr. Igor Tsaur, Tel.: 069/63017671, E-Mail: Igor.Tsaur@kgu.de
Göttingen	Dr. Arne Strauß, Tel.: 0551/396113, E-Mail: astrauss@med.uni-goettingen.de
Hamburg	PD Dr. Henrik Suttman, Tel.: 040/6921440, E-Mail: henrik.suttman@gmx.de
Hannover	Dr. Christoph von Klot, Tel.: 0511/5323556, E-Mail: klot.christoph@mh-hannover.de
Heidelberg	Dr. Boris Hadaschik, Tel.: 06221/56-36 445, E-Mail: Boris.Hadaschik@med.uni-heidelberg.de
Homburg	Prof. Dr. Michael Stöckle, Tel.: 06841/1624702, E-Mail: michael.stoeckle@uks.eu
Jena	Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Tel.: 03641/935206, E-Mail: marc-oliver.grimm@med.uni-jena.de
Kirchheim/Teck	Dr. Robert Rudolph, Tel.: 07021/3200, E-Mail: r.rudolph@dgn.de
Mainz	Prof. Dr. Christian Hampel, Tel.: 06131/177 83, E-Mail: Christian.Hampel@unimedizin-mainz.de
Mannheim	Dr. Manuel Ritter, Tel.: 0621/3834953, E-Mail: manuel.ritter@medma.uni-heidelberg.de
Mettmann	Dr. Philipp Spiegelhalter, Tel.: 02104/43048, E-Mail: p_spiegelhalter@web.de
Münster	Dr. Martin Bögemann, Tel.: 0251/8349646, E-Mail: martin.boegemann@ukmuenster.de
Nürtingen	Dr. Susan Feyerabend, Tel.: 0170/3809233, E-Mail: praxis@studienurologie.de
Regensburg	Prof. Dr. Albrecht Reichle, Tel.: 0941/9445543, E-Mail: albrecht.reichle@ukr.de
Rostock	Dr. Andreas Hübner, Tel.: 0381/12177911, E-Mail: wk-nord@hotmail.de
Tübingen	Prof. Dr. A. Stenzl, Tel.: 07071/2987235, E-Mail: Arnulf.Stenzl@med.uni-tuebingen.de
Weiden	Prof. Dr. T. Klotz, Tel.: 0961/3033302, E-Mail: theodor.klotz@kliniken-nordoberpfalz.ag
Wilhelmshaven	Dr. Gerald Rodemer, Tel.: 04421/956000, E-Mail: rodemer@onko-uro.de
Wuppertal	Dr. Jochen Gleißner, Tel.: 0202/248060, E-Mail: jgleissner@dgu-team.de
Zirndorf	Dr. Ekkehardt Bismarck, Tel.: 0911/9608313, E-Mail: e.bismarck@urologie24.de

Insgesamt sollen in dieser doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie 1.200 Patienten innerhalb von 24 Monaten in den Zentren der teilnehmenden Länder eingeschlossen werden. Eine Liste der in Deutschland teilnehmenden Studienzentren finden Sie in Tabelle 1; die regionale Verteilung der Zentren zeigt Abbildung 1. Die Zentren freuen sich über eine Kontaktaufnahme zur Anbahnung von Zuweisung von Studienpatienten. Die Basistherapie mittels Androgendeprivation soll dabei weiterhin in der Hand der zuweisenden Ärzte bleiben, lediglich die Ausgabe der Prüfsubstanz und die Studienteilnahme sollen über die Studienzentren laufen. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten sind im Folgenden gelistet.

Abb. 1: Aktuell teilnehmende Studienzentren in Deutschland.



#### *Einschlusskriterien*

- Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung oder kleinzellige Anteile mit hohem Risiko der Metastasierung, definiert als PSADT (prostate-specific antigen doubling time)  $\leq 10$  Monate. PSADT wird aus den letzten PSA-Werten berechnet, gemessen während der fortgeführten Androgendeprivationstherapie (ADT)
- Kastrationsresistenter Prostatakrebs, aufgetreten während kontinuierlicher Androgendeprivationstherapie, definiert als 3 PSA-Anstiege in mindestens 1-wöchigem Abstand mit dem letzten PSA  $> 2$  ng/ml
- Erhaltung des Kastrationslevels des Testosterons innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung und während der Studie
- Patienten, die aktuell eine Knochenverlust-Präventionsbehandlung mit knochenerhaltenden Wirkstoffen bekommen, müssen für mindestens 4 Wochen vor Randomisierung eine stabile Dosis bekommen
- Patienten, die ein Antiandrogen der ersten Generation bekommen haben (z.B. Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid), müssen eine mindestens 4-wöchige Washout-Phase vor der Randomisierung haben UND eine kontinuierliche PSA-Progression (ein Ansteigen des PSA) nach dem Washout zeigen
- Seit der Anwendung von 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren, Östrogen und jeglichen anderen Anti-Krebsbehandlungen müssen mind. 4 Wochen vor Randomisierung vergangen sein
- Es müssen mindestens 4 Wochen vor Randomisierung nach großen operativen Eingriffen oder Strahlentherapie vergangen sein
- ECOG PS 0 oder 1
- Vor Randomisierung Rückbildung jeglicher akuter toxischer Effekte von vorhergehender Therapie oder operativer Prozedur auf Grad  $\leq 1$  oder Baseline

- Keine Verabreichung von Wachstumsfaktoren oder Bluttransfusionen innerhalb der 4 Wochen, die die Hämatologielabore benötigen, um die Eignung zu bestätigen, erlaubt.

#### *Ausschlusskriterien*

- Vorhandensein von bestätigten Fernmetastasen, einschließlich ZNS und vertebraler oder meningealer Beteiligung
- Symptomatisch lokale oder regionale Erkrankung, die einer medizinischen Intervention bedarf
- Vorangegangene Behandlung mit Antiandrogenen der zweiten Generation
- Vorangegangene Behandlung mit CYP17-Inhibitoren
- Vorangegangene Behandlung mit radiopharmazeutischen Wirkstoffen oder jeglichen anderen Testpräparaten für nicht metastasierenden, kastrationsresistenten Prostatakrebs
- Vorangegangene Chemotherapie für Prostatakrebs, außer im adjuvanten/neoadjuvanten Setting
- Anamnese mit Krampfanfall oder Krankheit, die zum Krampfanfall prädisponiert
- Begleittherapie mit protokolldefinierten ausgeschlossenen Medikamenten
- Anamnese mit oder Evidenz jeglicher der folgenden Erkrankungen:
  - jegliche vorangegangene Malignität (außer adäquat behandelter Basalzell- oder Plattenepithelkrebs der Haut, oberflächlicher Blasenkrebs oder jeglicher anderer in-situ-Krebs, der sich aktuell in kompletter Remission befindet) innerhalb von 5 Jahren vor Randomisierung
  - schwerwiegende/instabile Angina, Myokardinfarkt, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, arterielle oder venöse thromboembolische Ereignisse oder klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung
  - unkontrollierte Hypertonie
  - gastrointestinale Störung, die die Absorption beeinträchtigt
  - aktive Infektion
  - und jegliche andere Erkrankung, die nach Auffassung des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten, die Studienprozeduren einzuhalten, beeinträchtigen könnte.