

SYNOPSIS OF CLINICAL STUDY REPORT

ANNEX I ICH E3

Name of Sponsor/Company: Medizinische Hochschule Hannover	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier	<i>(For National Authority Use only)</i>
Name of Finished Product: Somatuline Autogel® 60mg Injektionslösung	Volume:	
Name of Active Ingredient: Lanreotid (als Acetate)	Page:	
Title of Study: Prospektive randomisierte Phase II Studie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem hormonrefraktären Prostatakarzinom mittels LHRH-Analoga und Somatostatin-Analoga unter Berücksichtigung der neuroendokrinen Expression sowie des Androgenrezeptorstatus		
Investigators: PD Dr. med. Axel S. Merseburger		
Study centre(s): Klinik für Urologie und Urologische Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover		
Publication (reference): keine, vorzeitige Beendigung der Studie auf Grund niedriger Patientenzahl		
Studied period (years): 2009-2010 (date of first enrolment) 02.03.2009 (date of last completed) 06.08.2010	Phase of development: II	
Objectives: Im Hinblick auf die Behandlung von Patienten mit Malignomen fortgeschrittener Stadien gehen jüngste Anstrengungen dahin, Patienten – spezifische, also individualisierte therapeutische Ansätze zu entwickeln bzw. in der klinischen Routine zu etablieren. Insbesondere für die Behandlung des metastasierten Prostatakarziomes zielen im Rahmen klinischer Studien initiierte Behandlungsansätze darauf ab, zunächst vom jeweiligen Primärtumor charakteristisch exprimierte Proteinmuster zu identifizieren, was durch eine immunhistochemische Detektion am Tumor – bzw. korrespondierenden Normalgewebe gelingt. Mit der Charakterisierung von Zielproteinen (PSA-, CgA-, NeuroD1- und Androgenrezeptorexpression) an den primären Prostatakarzinomschnitten werden die Proteinexpressionsmuster mit dem klinischen Ansprechen von Somatostatin-Analogatherapie korreliert. Zu einem möglichen späteren Zeitpunkt sollen je nach Erkenntnisgewinn aus diesen statistischen Auswertungen als Zukunftsperspektive die prätherapeutischen Prostatastanzen auf diese Proteinexpression untersucht werden um hierdurch ggf. die Therapieplanung zu adaptieren. Primär war geplant eine durch oben beschriebene sekundäre Hormonablation mittels SM-A für Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie ohne computertomographischen oder skelettszintigraphischen Nachweis manifester metastatischer Läsionen zu initiieren. Die Hintergründe bzw. Vorteile dieses Behandlungskonzeptes lassen sich wie folgt zusammenfassen: • Für Patienten mit biochemischem Relapse und Ausbildung eines HRPC nach radikaler Prostatektomie und hormonablativer Therapie, existiert kein wirklich etabliertes, im von Rahmen randomisierten Studien evaluiertes Behandlungskonzept als Alternative zur nebenwirkungsreichen Chemotherapie. Es wären daher neue Therapieansätze wünschenswert, die eine im Vergleich mit derzeit verfügbaren Therapieansätzen geringere Morbidität bei vergleichbarer therapeutischer Effizienz gewähren leisten würden.		

- Eine gewisse neuroendokrine Differenzierung ist in einer großen Zahl an Prostatakarzinomen vorhanden (CgA, NeuroD1), die hiermit die Rationale für eine gezielte Somatostatin-Analogatherapie bietet.
- Mit dem serologisch bestimmbaren PSA- und dem Plasma CgA - Wert steht ein diagnostisches Tool zur Verfügung, das in der beschriebenen klinischen Situation auch bei fehlendem Anhalt für eine Fernmetastasierung bzw. eine mittels Bildgebung erfassbare metastatischer Läsionen die Beurteilung des Ansprechens gegenüber der Somatostatin-Analogabehandlung auf einfache Weise ermöglicht.
- Die Beeinflussung des Tumorwachstums durch einen zielgerichteten Ansatz erscheint gerade in dieser Situation viel versprechend und bei Ansprechen konventionellen therapeutischen Optionen, wie der Chemotherapie, aufgrund des mit ihnen assoziierten Nebenwirkungsspektrums überlegen.
- Die vorliegende Studie bietet eine erste Grundlage molekulare zelluläre Alterationen an Prostatakarzinomen mit in die Therapieplanung einzubringen, analog den bereits in den Behandlungsrichtlinien des Mammakarzinoms implementierten Behandlungsstandards (z.B. HER-2-Status).

Methodology:

Es handelte sich um eine offene randomisierte prospektive Phase II - Studie für die Indikation „hormonrefraktäres Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie ohne Nachweis manifester metastatischer Läsionen“.

Number of patients (planned and analysed):

Für die Überprüfung des primären Studienziels sollten mindestens 25 Patienten je Studienarm eingeschlossen werden, wobei die Studie auf die Rekrutierung von insgesamt 50 Patienten pro Arm abzielt.

Diagnosis and main criteria for inclusion:

Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom nach primärer Androgendeprivationstherapie im Sinne eines Tumorprogresses bzw. Therapieversagens nach Primärtherapie, ohne CT – morphologischen oder skelettszintigraphischen Nachweis manifester metastatischer Läsionen.

Einschlusskriterien:

- Einwilligungsfähige Patienten
- Patienten mit biochemischem Relapse nach radikaler Prostatektomie unter hormonablativer Therapie mit einem LHRH Analogon oder nach chirurgischer Kastration, ohne Computer - oder skelettszintigraphischen Nachweis manifester metastatischer Läsionen
- Serumtestosteron < 1,75 nmol/l
- Karnofskyindex > 70
- Alter > 40 / < 90
- Keine vorangegangene oder gleichzeitige Chemotherapie (Ausnahme: Hormontherapie)
- Keine gleichzeitige Strahlenbehandlung
- Laborchemisch weitgehend unauffällige Leber-, Pankreas- und Nierenfunktion (Bilirubin < 2,5 UNL mg / dl, Kreatinin < 1,5 Fach UNL mg / dl, Amylase und Lipase im Normbereich)
- Erhöhte (>40U/L gemäß des DAKO Elisa kit) Chromogranin A – Plasmaspiegel, welche durch zwei Folgemessungen dokumentiert wurden.
- Keine chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder sonstige allergische Prädisposition in der Vorgeschichte

Test product, dose and mode of administration, batch number:

Somatuline Autogel® 60mg Injektionslösung als Handelsware. Das Prüfpräparat liegt als 0,3 ml Fertigspritze vor. Jede Spritze enthält 60 mg Lanreotid (als Acetate) als Wirkstoff. Eine Injektion von Somatuline Autogel® 60 mg wurde alle 28 Tage verabreicht.

Somatuline Autogel® 60mg ist in Deutschland für die Behandlung von Akromegalie und zur Therapie klinischer Symptome bei karzinoiden Tumoren zugelassen (Zul.-Nr.: 61332.00.00).

Duration of treatment:

Die Studie sollte über 6 Zyklen (1/2 Jahr) laufen. Je nach Ansprechen soll es zur Verkürzung oder Verlängerung (1 Jahr) kommen.

Die Therapie wurde beendet, wenn es zur dokumentierten Progression der Erkrankung im Sinne einer kontinuierlichen PSA – Elevation oder Auftreten von detektierbaren metastatischen Läsionen kam. Die Weiterbehandlung erfolgte dann nach Maßgabe des Prüfarztes.

Behandlungsdauer war wie folgt:

Patient 001: 02.03.2009 – 02.09.2009

Patient 002: 17.03.2009 – 28.10.2009

Patient 003: 17.03.2009 – 15.07.2009

Patient 004: 23.06.2008 - 17.08.2009

Patient 005: 19.02.2010 – 06.08.2010

Reference therapy, dose and mode of administration, batch number:
nicht zutreffend

Criteria for evaluation:

Efficacy:

Primäre Zielkriterien:

- PSA Ansprechen

Überprüfung des PSA (Prostata – spezifisches Antigen) – basierten Ansprechens (PSA – R) von Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom ohne Nachweis manifester metastatischer Läsionen gegenüber einer intramuskulären Applikation einer Somatostatin-Analogatherapie.

- CgA Ansprechen

Überprüfung des CgA (Chromogranin A) – basierten Ansprechens (CgA) von Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom ohne Nachweis manifester metastatischer Läsionen gegenüber einer intramuskulären Applikation einer Somatostatin-Analogatherapie.

Sekundäres Studienziel

- Biologisches Effekte
- Chromogranin A (CgA) Blutwerte
- Insulin-like growth factor-1 (IGF-1 und IGF-GP3) Blutwerte
- Gesamtüberleben
- Untersuchung der Verträglichkeit und Durchführbarkeit einer Somatostatin-Analogabehandlung von Patienten mit Prostatakarzinom

Experimentelle Studienziele:

- Korrelation von Therapieansprechen im Sinne von PSA oder CgA Abfall zur Expression von PSA, CgA, AR und NeuroD1 im Primärgewebe

Safety:

Um die Frage nach der Wirksamkeit dieser Hormonmanipulationstherapie beantworten zu können, sollen der PSA und CgA – Verlauf herangezogen werden. Der Verlauf des PSA/CgA Wertes, definiert wie im Folgenden beschrieben.

Die objektive Remission ist definiert als bestes Ansprechen in Form einer kompletten oder partiellen Remission, entsprechend den unten aufgeführten Kriterien. Die Remissionsrate berechnet sich aus dem Verhältnis aus Anzahl der Patienten mit objektiver Remission und der Gesamtzahl auswertbarer Patienten.

Remissionskriterien:

Komplette Remission (PSA-CR)

Normalisierung (Wert \leq Normwert des jeweiligen Labors) eines initial erhöhten PSA-Spiegels, bestätigt durch eine Bestimmung im Abstand von mindestens 4 Wochen

Partielle Remission

- a) PSA-PR < 80%

Abfall eines initial erhöhten PSA-Spiegels um 80%, bestätigt durch eine Bestimmung im

Abstand von mindestens 4 Wochen

b) PSA-PR < 50%

Abfall eines initial erhöhten PSA-Spiegels um 50%, bestätigt durch eine Bestimmung im Abstand von mindestens 4 Wochen

Stabile Erkrankung (PSA-SD)

Keine signifikante Veränderung über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen. Dies schließt eine Stabilisierung ein sowie eine Abnahme um weniger als 50% sowie einen Anstieg von weniger als 20%, bestätigt durch eine Bestimmung im Abstand von mindestens 4 Wochen.

Progression (PSA-PD)

Anstieg des PSA-Spiegels um mehr als 20%.

Individuelle und allgemeine Abbruchkriterien:

Erfassung der Toxizität

• Jedes unerwünschte Ereignis muss gewertet und entsprechend in der Patientenakte sowie Dokumentationsbogen (CRF) dokumentiert werden nach

- Art
- Zeitpunkt
- Dauer
- Intensität
- Kausalität

Maßnahmen

Schwerwiegende Ereignisse müssen dem Studienleiter sowie der Ethik-Kommission sofort mitgeteilt werden. Bei tödlichem Ausgang soll prinzipiell eine Obduktion zur Klärung der Todesursache angestrebt werden.

Abbruchkriterien:

1. Auftreten von schweren Nebenwirkung (Sepsis, allergische Reaktionen oder Autoimmunphänomene, die einer Behandlung mit Steroiden (Decortin, Fortecortin) bedürfen)
2. Ablehnung der Behandlung durch den Patienten
3. Progression der Erkrankung (Anstieg des PSA-Spiegels um mehr als 20%)

Die Studie wird abgebrochen, falls es bei mehr als 3 von 50 Patienten zu schweren Nebenwirkungen durch die Behandlung kommt.

Methoden zur Erfassung der Sicherheit – unerwünschte Ereignisse

Die Patienten werden nach neu auftretenden unerwünschten Ereignissen (UE) bei jedem Besuch neutral gefragt. Bei Einleitung der Therapie mit Somatuline muss besonders auf den Blutzuckerspiegel und Herzfrequenz geachtet werden.

Somatuline, wie Somatostatin und seine Analoga, hemmt die Wachstumshormon-, Insulin- und Glucagon-Sekretion. Daher kann bei Patienten, die mit Somatuline Autogel behandelt werden, Hypoglykämie oder Hyperglykämie auftreten. Der Blutzuckerspiegel sollte zu Beginn der Behandlung oder bei Dosisänderung sorgfältig kontrolliert werden, und bei Diabetikern sollte die Behandlung entsprechend angepasst werden. Bei Insulin-abhängigen Patienten kann der Insulinbedarf sinken.

Somatuline kann bei Patienten ohne vorbestehende Herzproblematik zu einem Absinken der Herzfrequenz führen, ohne zwangsläufig die Schwelle zur Bradykardie (< 60 Herzschläge/min.) zu erreichen. Bei Patienten, die bereits vor Beginn der Lanreotid-Behandlung an Funktionsstörungen des Herzens leiden, kann eine Sinusbradykardie auftreten. Aus diesem Grund sollte die Herzfrequenz überwacht werden.

Definition der unerwünschten Ereignisse, Erfassung und Dokumentation

Es handelt sich bei dem Ansatz um eine Hormonbehandlung. Damit besteht das für derartige Maßnahmen üblicherweise bestehende Risiko für lokale und systemische Reaktion. Für die Begleit- und Nachuntersuchungen soll Blut abgenommen werden mit den für solche Eingriffe üblichen Risiken.

Alle auftretenden UE werden dokumentiert und nach Schweregrad und Kausalität bewertet. UE werden als schwerwiegend (SUE) eingestuft wenn:

Der Ausgang tödlich ist

- Sie lebensgefährlich sind
- Ein Krankenhausaufenthalt nötig wird
- Eine bedeutende oder dauerhafte Behinderung entsteht oder
- Das UE als medizinisch wichtig eingestuft wird

Die Kausalität bezüglich der Prüfmedikation wird als:

- wahrscheinlich,
- möglich,
- nein,
- nicht feststellbar

eingestuft.

Ferner werden die UE als bekannt (in der Fachinformation beschrieben) oder als unbekannt eingestuft.

Statistical methods:

Two group t-test of equal means (equal n's)	1
Test significance level, α	0,050
1 or 2 sided test?	2
Group 1 mean, μ_1	1000,000
Group 2 mean, μ_2	800,000
Difference in means, $\mu_1 - \mu_2$	200,000
Common standard deviation, σ	200,000
Effect size, $\delta = \mu_1 - \mu_2 / \sigma$	1,000
Power (%)	90
n per group	23

Die Fallzahlschätzung erfolgte mit dem Programm nQuery. Für beide Gruppen wird von einem Basiswert von 10ng/dl ausgegangen. Nach 4 Wochen erfolgt ein Vergleich des PSA-Spiegels, wobei ein Absinken des

Spiegels in der Behandlungsgruppe um 2 Einheiten (20%) als klinisch relevant angesehen wird.

Als statistische Verfahren für den Vergleich der beiden Gruppen nach 4 Wochen wird der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Die geschätzte gemeinsame Standardabweichung beträgt 2. Daraus resultiert eine Effektgröße von 1,00. Als Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1.Art wurde der übliche Wert von $\alpha=0,05$ verwendet (Ablehnung der Nullhypothese, obwohl diese richtig ist). Als „Power“ (Teststärke) wurde ein Wert von 90% gewählt (eine falsche Nullhypothese auch als falsch erkennen).

Aus diesen gemachten Annahmen resultiert eine Fallzahl von 23 Patienten pro Gruppe.

Summary - Conclusions

Efficacy Results:

Auf Grund der schlechten Rekrutierung und dem damit verbundenen vorzeitigen Beenden, konnten die Daten nicht ausgewertet werden.

Safety Results:

1 SAE Myokardinfarkt bei Patient 003, stationärer Krankenhausaufenthalt vom 23-Juni 2009 bis 27-Juni 2009 „enzymatisch ergab sich die Konstellation eines subakuten Myokardinfarktes“

Conclusion:

Die o.g. Studie wurde im Jahr 2008 als Phase II Studie gestartet, geplant waren 50 Patienten in die Studie (Prüfplancode 47) zu rekrutieren. Leider haben wir trotz intensiver Aufklärung der zuweisenden Ärzte erkennen müssen, dass eine aussagekräftige Patientenrekrutierung aufgrund der sehr engen Indikationsstellung und konkurrierenden Studien nicht möglich war. Wir haben nur ca. 10 % der initial angestrebten Patienten in fast drei Jahren einschließen können, somit haben wir die Studie vorzeitig beendet/abgeschlossen.

Date of the report: 06.08.2012

ADDITIONAL REQUIREMENTS ACCORDING TO § 42B AMG

Address of Sponsor ¹ : Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover
Name(s) of all Principal Investigator(s) and Name(s) and Address(es) of Study Centre(s) ^{1,2} : PD Dr. med. Axel S. Merseburger Klinik für Urologie und Urologische Onkologie Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover
Information about Subsequent Substantial Amendments of Study Protocol: nicht zutreffend
Information about Temporary Halt(s) and Premature Termination of the Trial: Die o.g. Studie wurde im Jahr 2008 als Phase II Studie gestartet, geplant waren 50 Patienten in die Studie (Prüfplancode 47) zu rekrutieren. Leider haben wir trotz intensiver Aufklärung der zuweisenden Ärzte erkennen müssen, dass eine aussagekräftige Patientenrekrutierung aufgrund der sehr engen Indikationsstellung und konkurrierenden Studien nicht möglich war. Wir haben nur ca. 10 % der initial angestrebten Patienten in fast drei Jahren einschließen können, somit haben wir die Studie vorzeitig beendet/abgeschlossen.

¹ if not recorded in Annex I.

² informed consent(s) of principal investigator(s) is/are required according to German data protection law. If a principal investigator is not consent, only the name and address of the study centre have to be recorded.