

Ergebnisbericht gemäß § 42b AMG**- Synopse -****Version 01.1, 28.11.2016****Neoadjuvant chemotherapy with cabazitaxel in high risk
prostate cancer patients prior to radical prostatectomy****Neoadjuvant Cabazitaxel prior to Radical Prostatectomy**

Prospective, phase II, open label, non-blinded, nonrandomized, uni-centre and national trial

Eudra-CT Nummer: 2013-001062-41**Vorlage-Nummer: 13-005****Kurztitel: ClubNet-CABAZ_L_06639****Sponsor der klinischen Prüfung:**RWTH Aachen, Center for Translational & Clinical Research Aachen
(CTC-A)

Koordinierende Geschäftsführerin: Frau Dipl.-Biol. Verena Deserno, M.A.

Leiter der klinischen Prüfung / Hauptprüfer:**Prof. Dr. med. Axel Heidenreich****Autor des Abschlussberichtes: Prof. Dr. med. Axel Heidenreich**CTC-A, Uniklinik RWTH Aachen,
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,
Tel.: 0241/80 36382, Fax: 0241/80 3336382

Principal Investigator

Prof. Dr. med. Axel Heidenreich

Site

Klinik und Poliklinik für Urologie

CTC-A-No.

13-005

Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor / Vertreter

RWTH Aachen, Dipl.-Biol. Verena
Deserno, M.A.
Koordinierende Geschäftsführerin
des CTC-A

Name, Titel_____
Ort, Datum**Leiter der Klinischen Prüfung /
Hauptprüfer**

Prof. Dr. med. Axel Heidenreich

Name, Titel_____
Ort, Datum**Autor/in des Ergebnisberichtes**

Ulrike Kirchfeld

Name, Titel_____
Ort, Datum

Principal Investigator

Prof. Dr. med. Axel Heidenreich

Site

Klinik und Poliklinik für Urologie

CTC-A-No.

13-005

| | |
|---------------------------------------|---|
| Sponsor | Name: Dipl.-Biol. Verena Deserno, M.A., Geschäftsführerin Institut: CTC-A, Klinisches Studienzentrum der RWTH Aachen Adresse: Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 35849 Email: vdeserno@ukaachen.de |
| Handelsnamen des Arzneimittels | Jevtana® |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Cabazitaxel |
| Titel der Studie | Neoadjuvant chemotherapy with cabazitaxel in high risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy |
| Prüfer der klinischen Prüfung | Name: Prof. Dr. med. Axel Heidenreich Institut: Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und roboter-assistierte Chirurgie Adresse: Kerpener Str. 62, 50937 Köln Tel.: 0221 / 478 82094 Fax: 0221 / 478 82371 Email: axel.heidenreich@uk-koeln.de |
| Studienzentrum: | Uniklinik RWTH Aachen Klinik und Poliklinik für Urologie Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen |
| Publikationen | |
| Studienzeitraum | First-Patient-In: 28.06.2013 Last-Patient-Out: 28.10.2015 Die Studiendauer beträgt pro Patient 6 Monate. |
| Art des Vorhabens | Verabreichung des Chemotherapeutikums prä-OP. |
| Studienziele | Diese Studie hat das Ziel die Wirksamkeit von Cabazitaxel als neoadjuvante Behandlung bei Patienten mit klinisch lokalisiertem Hochrisiko- Prostatakarzinom zu untersuchen. |
| Primärer Zielparameter | Das Hauptziel dieser Studie ist die Definition der pathologisch vollständigen Response Rate der Chemotherapie mit Cabazitaxel bei Patienten mit unbehandeltem, Hochrisiko-Prostatakarzinom. |

Principal Investigator
Site
CTC-A-No.

Prof. Dr. med. Axel Heidenreich

Klinik und Poliklinik für Urologie

13-005

| | |
|--|---|
| Sponsor | Name: Dipl.-Biol. Verena Deserno, M.A., Geschäftsführerin Institut: CTC-A, Klinisches Studienzentrum der RWTH Aachen Adresse: Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 35849 Email: vdeserno@ukaachen.de |
| Handelsnamen des Arzneimittels | Jevtana® |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Cabazitaxel |
| Sekundäre Zielparameter | <ul style="list-style-type: none"> - intra- und perioperative Komplikationen - Nebenwirkungen von Cabazitaxel entsprechend NCI-CTC-AE, Version 4.3 - Progressionsfreie Überlebensrate (PFS) - Metastasenfreie Überlebensrate - Biochemische, radiologische, klinische PFS und Androgen-Deprivation freie Überlebensrate - Objektive Progression während der Cabazitaxel Therapie und nach der Operation - PSA Response am Ende der Cabazitaxel Therapie - PSA Progression nach 12 Wochen Cabazitaxel Therapie - Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer PSA (< 0.1 ng/ml) nach der Operation - Rolle der pathohistologischen Parameter wie intraduktale, cribriforme Wachstumsstruktur und ihre Auswirkung auf die Response - Immunohistologische Evaluation der Prostatabiopsie (Entnahme 2 bis 6 Wochen vor der Operation) und der Proben der radikalen Prostatektomie in Bezug auf Marker, die möglicherweise mit einer Chemoresistenz in Verbindung gebracht werden können: Wachstumsdifferenzierungsfaktor 15, Überleben, Beta-Tubulin I & II & III, p 53, bcl-2 - Messung der Serum Konzentrationen der frei zirkulierenden DNA (Blutproben werden vor jeder Chemotherapie Verabreichung vor der Operation und 1 Woche nach der Operation abgenommen) |
| Studiendesign | Prospektive, offene, monozentrische Phase II Studie. |
| Prüfmedikation / Behandlungsstrategie | Handelsname: Jevtana® Wirksubstanz: Cabazitaxel Anwendungsgebiet: hoch Risiko Prostatakarzinom |
| Behandlung/Intervention | 6 Zyklen mit Cabazitaxel 25 mg/m ² alle 3 Wochen |
| Vergleichsbedingung/ medikation | Handelsname: - Wirksubstanz: - Anwendungsgebiet: - |

| Principal Investigator | Site | CTC-A-No. |
|---------------------------------|------------------------------------|-----------|
| Prof. Dr. med. Axel Heidenreich | Klinik und Poliklinik für Urologie | 13-005 |

| | |
|---------------------------------------|--|
| Sponsor | Name: Dipl.-Biol. Verena Deserno, M.A., Geschäftsführerin Institut: CTC-A, Klinisches Studienzentrum der RWTH Aachen Adresse: Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 35849 Email: vdeserno@ukaachen.de |
| Handelsnamen des Arzneimittels | Jevtana® |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Cabazitaxel |
| Gesamtzahl Patienten | Fallzahl: 35 Gescreente Patienten: 11 Eingeschlossene und randomisierte Patienten: 11 Drop-outs: 5 |
| Studienpopulation | Diese Studie hat das Ziel die Wirksamkeit von Cabazitaxel als eine neoadjuvante Behandlung bei Patienten mit klinisch lokalisiertem Hochrisiko- Prostatakarzinom zu untersuchen. Diese Patienten sind für die Operation geeignet (z.B. kein Nachweis von Lymphknoten-, Viszeral- oder Knochenmetastasen) und weisen ein hohes Risiko auf, einen Rückfall nach der radikalen Prostatektomie zu erleiden (5-Jahres Rückfallrisiko $\geq 60\%$ gemäß dem pre-operativen Kattan Nomogramm). |
| Einschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgisch resektierbares Hochrisiko-Prostatakarzinom mit einer 5-Jahres Rückfallwahrscheinlichkeit $\geq 60\%$ gemäß dem pre-operativem Kattan Nomogramm (cancer 2009, 115: 1005-1010) • keine vorangegangene Prostatakrebs-Therapie wie z.B. eine Androgen-Deprivation-Therapie, Strahlentherapie oder Chemotherapie • ECOG Performance Status 0-1 • Kein Hinweis auf eine active Infektion • Hämoglobin $> 10.0\text{g/dL}$ • Absolute Neutrophilenzahl $> 1.5 \times 10^9/\text{L}$ • Blutplättchenanzahl $> 100 \times 10^9/\text{L}$ • AST/SGOT und / oder ALT/SGPT $< 2.5 \times \text{ULN}$ • Gesamt-Bilirubin $< 1.0 \times \text{ULN}$ • Serum Kreatinin $< 1.5 \times \text{ULN}$. Wenn Kreatinin $1.0 - 1.5 \times \text{ULN}$, wird die Kreatinin Clearance gemäß CKD-EPI Formel kalkuliert und Patienten mit einer Kreatinin Clearance $< 60 \text{ mL/min}$ sollen ausgeschlossen werden • Unterschriebene Patienteneinwilligungserklärung • Männliche Patienten im Alter ≥ 18 Jahre • Patienten im fruchtbarem Alter müssen während der Studie und innerhalb der folgenden 6 Monate geeignete Verhütungsmaßnahmen verwenden |
| Ausschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von Lymphknoten-, Viszeral- oder |

Principal Investigator

Prof. Dr. med. Axel Heidenreich

Site

Klinik und Poliklinik für Urologie

CTC-A-No.

13-005

| | |
|--|---|
| Sponsor | Name: Dipl.-Biol. Verena Deserno, M.A., Geschäftsführerin Institut: CTC-A, Klinisches Studienzentrum der RWTH Aachen Adresse: Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 35849 Email: vdeserno@ukaachen.de |
| Handelsnamen des Arzneimittels | Jevtana® |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Cabazitaxel |
| | Knochenmetastasen • Vorangegangene intrapelvine Operation • Vorangegangene Strahlentherapie des kleinen Beckens • Jegliche Form von Malignitäten innerhalb der letzten 5 Jahre, außer Basaliom und nicht-muskel invasiver Urothelkrebs der Harnblase • Vorangegangene Chemotherapie mit Taxanen (Docetaxel, Paclitaxel, Cabazitaxel) in jeglicher Indikation • Hypersensitivität auf aktive die Substanzen oder auf jegliche Hilfsstoffe • Bekannte oder Verdacht auf Gehirnmastasen oder leptomeningeale Mastasen • Aktive oder symptomatische virale Hepatitis oder chronische Lebererkrankung • Schwerwiegende oder unkontrollierte co-existierende, nicht-maligne Erkrankung, einschließlich aktiver und unkontrollierter Infektionen |
| <u>Darstellung der Sicherheit</u> | Die Toxizität (Unerwünschte Ereignisse, die auf Cabazitaxel zurückzuführen sind) wird gemäß NCI-CTCAE (V 4.3) dokumentiert. Die Evaluation der Komplikationen, die durch die Operation hervorgerufen werden geschieht entsprechend der Clavien Klassifikation. |
| <u>Darstellung Wirksamkeit</u> | Primärer Wirksamkeitsendpunkt: - Vollständige pathologische Response Rate Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt: - Vollständige pathohistologische Remission - Intra- und perioperative Komplikationen - Progressionsfreie Überlebensrate (PFS) - Metastasenfreie Überlebensrate - Biochemische, radiologische, klinische PFS und Androgen-Deprivation freie Überlebensrate - Objektive Progression während der Cabazitaxel Therapie und nach der Operation - PSA Response am Ende der Cabazitaxel Therapie - PSA Progression nach 12 Wochen Cabazitaxel Therapie - Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer PSA (< 0.1 ng/ml) nach der Operation |

Principal Investigator

Prof. Dr. med. Axel Heidenreich

Site

Klinik und Poliklinik für Urologie

CTC-A-No.

13-005

| | |
|---------------------------------------|---|
| Sponsor | Name: Dipl.-Biol. Verena Deserno, M.A., Geschäftsführerin Institut: CTC-A, Klinisches Studienzentrum der RWTH Aachen Adresse: Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 35849 Email: vdeserno@ukaachen.de |
| Handelsnamen des Arzneimittels | Jevtana® |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Cabazitaxel |
| | <ul style="list-style-type: none"> - Rolle der pathohistologischen Parameter wie intraduktale, cribriforme Wachstumsstruktur und ihre Auswirkung auf die Response - Immunohistologische Evaluation der Prostatabiospie (Entnahme 2 bis 6 Wochen vor der Operation) und der Proben der radikalen Prostatektomie in Bezug auf Marker, die möglicherweise mit einer Chemoresistenz in Verbindung gebracht werden können: Wachstumsdifferenzierungsfaktor 15, Überleben, Beta-Tubulin I & II & III, p 53, bcl-2 - Messung der Serum Konzentrationen der frei zirkulierenden DNA (Blutproben werden vor jeder Chemotherapie Verabreichung vor der Operation und 1 Woche nach der Operation abgenommen) |
| Statistische Methoden: | <p>Das Design dieser Studie soll eine 10%ige pathologisch vollständige Response Rate von einer angenommenen zugrundeliegenden Ausgangswahrscheinlichkeit von 1% oder weniger trennen. Ein zwei Stufen Simon Design wurde in der auswertbaren Population spezifiziert (z.B. Patienten ohne schwerwiegende Abweichung von den Ein-/Ausschlusskriterien, die sich auf die Response auswirken, die mit mindestens 4 Zyklen Cabazitaxel behandelt werden oder die eine auswertbare pCR vorweisen). Im ersten Schritt werden 19 auswertbare Patienten eingeschlossen. Wenn mindestens eine pathologisch vollständige Response beobachtet wird, wird die Studie auf weitere 16 auswertbare Patienten ausgeweitet. Wenn zwei oder mehr Patienten dieser 35 auswertbaren Patienten eine pathologisch vollständige Response aufweisen, ist die Behandlung eine weitere Studie wert. Unter diesen Voraussetzungen liegt die Wahrscheinlichkeit eines frühen Studienendes bei 80% sofern die tatsächliche pathologisch vollständige Response Rate bei 1% liegt; bei 96% Wahrscheinlichkeit Cabazitaxel abzulehnen wenn es inaktiv ist; nur 19% beträgt die Chance die Inaktivität herauszufinden, wenn die tatsächliche vollständige Response Rate 10% oder höher war. Zur Bestimmung der Wechsel in der Steigung der Prostata-spezifischen Antigene über den Zeitverlauf, wurde der Wilcoxon-Rang Test angewandt. Der Wilcoxon-Rangsummen Test wird verwendet, um die Differenzen in den Prostata-</p> |

Principal Investigator**Site****CTC-A-No.**

Prof. Dr. med. Axel Heidenreich

Klinik und Poliklinik für Urologie

13-005

| | |
|---------------------------------------|---|
| Sponsor | Name: Dipl.-Biol. Verena Deserno, M.A., Geschäftsführerin Institut: CTC-A, Klinisches Studienzentrum der RWTH Aachen Adresse: Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 35849 Email: vdeserno@ukaachen.de |
| Handelsnamen des Arzneimittels | Jevtana® |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Cabazitaxel |
| | spezifischen Antigen Levels zwischen Prostata-spezifischen Antigen Respondern und Nicht-Respondern zu testen. Zur Beschreibung der Response Raten werden exakte zweiseitige Binomialverteilungen verwendet. Der Fischer Test beschreibt die Verbindungen zwischen der Response des Prostata-spezifischen Antigen und der MRT Response. Der Wilcoxon-Rang Test wird zur Untersuchung der Korrelation zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Marker der Proben vor und nach der Behandlung angewandt, aufgrund der nicht parametrischen und der Wertpaare. Der multiple Vergleich geschieht anhand einer Bonferroni Korrektur, p Wert < 0,005 gilt als signifikant. Das Cox und Kaplan-Meier Modell wird zur Bestimmung jeglicher möglichen Verbindung zwischen kontinuierlichen beziehungsweise nominalen Markern und biochemischen Fehlern genutzt. |

ZUSAMMENFASSUNG/ SCHLUSSFOLGERUNG:

Formale Aspekte: Es gab keine inhaltlichen Prüfplanänderungen.

Lediglich der vorzeitige Rekrutierungsstopp wegen Standortwechsel des Principal Investigator nach Köln und fehlender finanzieller Mittel wurde mit Schreiben vom 14.09.2015 offiziell mitgeteilt.

Am 8.12.2015 erfolgte dann die vorzeitige Beendigung der Studie (Last Patient Out am 28.10.2015) und Schließung des Prüfzentrums, da aufgrund der o.g. Gründe keine Fortsetzung der Studie am Prüfzentrum in Aachen mehr möglich war.

Stellungnahme Endpunkte: Aufgrund der schlechten Rekrutierung musste die klinische Studie vorzeitig abgebrochen werden. Trotz der geringen Fallzahl kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die neoadjuvante Chemotherapie mit Cabazitaxel keine wesentliche Aktivität entfaltet hat, da bei keinem Patienten eine signifikante pathologische Regression des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms beobachtet werden konnte.

Bei keinem Patienten konnte eine pathologische Response beobachtet werden. Alle Patienten wurden einer radikalen Prostatektomie mit einer extendierten pelvinen Lymphadenektomie unterzogen. In allen Fällen fand sich pathohistologisch ein pT3a/b Stadium. In 5/11 Patienten fanden sich weiterhin persistierende Lymphknotenmetastasen.

Eine Progression unter der Cabazitaxeltherapie wurde nicht beobachtet. Allerdings konnte

Principal Investigator**Site****CTC-A-No.**

Prof. Dr. med. Axel Heidenreich

Klinik und Poliklinik für Urologie

13-005

| | |
|---------------------------------------|---|
| Sponsor | Name: Dipl.-Biol. Verena Deserno, M.A., Geschäftsführerin Institut: CTC-A, Klinisches Studienzentrum der RWTH Aachen Adresse: Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 35849 Email: vdeserno@ukaachen.de |
| Handelsnamen des Arzneimittels | Jevtana® |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Cabazitaxel |

auch bei keinem Patienten eine Reduktion des PSA-Wertes um mindestens 50% beobachtet werden.

6 Wochen postoperativ zeigte sich bei allen ein PSA-Abfall in den nicht nachweisbaren Bereich. Jedoch entwickelten alle Patienten innerhalb eines Zeitraumes von 6-9 Monaten eine erneute PSA-Progression, die die Einleitung einer Salvagetherapie erforderlich machte.

Die alleinige neoadjuvante Chemotherapie mit Cabazitaxel hat keine onkologische Effektivität und die Fortführung der klinischen Studie konnte nicht empfohlen werden.

Die intra- und perioperative Komplikationsrate war gegenüber der klassischen radikalen Prostatektomie ohne neoadjuvante Chemotherapie nicht erhöht. Wir haben keine Clavien-Dindo Grad IIIb-V Komplikationen beobachtet.

Es kann die zusätzliche Schlussfolgerung einer guten Verträglichkeit bei nur geringer Häufigkeit von Grad 3 und 4 Toxizitäten gezogen werden.