

## Abschlussbericht

### (deskriptiv)

Korrelation zwischen gebräuchlichen klinischen Ergebnis-Parametern (rPFS, OS), CTC-Änderungen und **AR-V7**-Status (Androgenrezeptor-Splice-Variante 7) bei Patienten mit mCRPC unter Erstlinientherapie mit Abirateronacetat (Zytiga®)

<b>Kurztitel:</b>	<b>STAR-V7</b>
<b>Bezeichnung der Studienmedikation:</b>	Zytiga® (Abirateronacetat 1000 mg, einmal täglich) Prednison/Prednisolon (5 mg, BID)
<b>Indikation:</b>	Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC)
<b>Phase der klinischen Prüfung:</b>	IV
<b>EudraCT-Nummer:</b>	2016-002735-16
<b>Register-Nummer:</b>	DRKS00011614
<b>Datum der Fassung:</b>	15.04.2020
<b>Status der Fassung:</b>	V1.1 final
<b>Studienbeginn:</b>	11.04.2017
<b>Studienabbruch:</b>	04.04.2019 (vorzeitiger Abbruch)

#### Leiter der klinischen Prüfung

Prof. Dr. med. Martin Schostak  
Universitätsklinik für Urologie, Uroonkologie,  
robotergestützte und fokale Therapie  
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

#### Sponsor

Prof. Dr. med. Hermann-Josef Rothkötter  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,  
Medizinische Fakultät  
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

## 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 nationalen Gesetzen durchgeführt.

Sponsor

*Rothkötter*

*20. 04. 20*

Prof. Dr. med. H.-J. Rothkötter  
Dekan der Med. Fakultät

Datum

Leiter der klinischen Prüfung (LKP)  
und Autor

*M. Schostak*

*16. 4. 20*

Prof. Dr. med. M. Schostak

Datum

## Inhalt

1. Zusammenfassung .....	4
2. Allgemeine regulatorische Angaben .....	10
3. Primäres Studienziel .....	10
4. Sekundäre Studienziele .....	10
5. Primärer Endpunkt .....	11
6. Sekundäre Studienendpunkte .....	11
7. Haupteinschlusskriterium .....	11
8. Eckpunkte der Studie .....	12
9. Ergebnisse der CTC-Messungen bei Studieneingang .....	12
10. Serious Adverse Events (SAEs) .....	12
11. Adverse Events (AEs) .....	13
12. Nicht vorhersehbare Gründe für Studienabbruch .....	13
13. Deskriptive Beschreibung der Ergebnisse .....	13
14. Wesentliche Änderungen .....	15
14.1 Amendment 1 .....	15
14.2 Amendment 2 .....	17
15. Schlussfolgerungen .....	21
16. Anhänge: .....	21
16.1 SAE-Listing .....	22
16.2 Auszug aus Laborbuch bezüglich der CTC-Messungen .....	24

## 1. Zusammenfassung

<b>Titel der Studie/ Kurztitle</b>	Korrelation zwischen gebräuchlichen klinischen Ergebnis-Parametern (rPFS, OS), CTC-Änderungen und <b>AR-V7-Status</b> (Androgenrezeptor-Splice-Variante 7) bei Patienten mit mCRPC unter Erstlinientherapie mit Abirateronacetat (Zytiga®)  STAR-V7
<b>Art des Vorhabens</b>	Multizentrische nationale klinische Prüfung nach dem AMG der Phase IV
<b>Sponsor /Vertreter</b>	Dekan der Medizinischen Fakultät der Otto-von Guericke Universität Magdeburg, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg  Vertreter: KKS Magdeburg, Med. Fakultät, OvGU Magdeburg Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
<b>CRO</b>	IQUVIA (früher: OnkoDataMed GmbH) Friedenstr. 58, 15366 Neuenhagen b. Berlin
<b>Beratende Statistik</b>	Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Siegfried Kropf Institut für Biometrie und Medizinische Informatik (IBMI), Med. Fakultät der OvGU Magdeburg
<b>LKP</b>	Prof. Dr. med. Martin Schostak Universitätsklinik für Urologie, Uroonkologie, robotergestützte und fokale Therapie
<b>Stellvertreter</b>	PD Dr. med. Frank König ATURO Praxis für Urologie, Berlin
<b>Finanzieller Förderer</b>	Janssen-Cilag GmbH Neuss
<b>Teilnehmende Studienzentren</b>	<b>Geplant waren 20 Zentren.</b>  1. Universitätsklinik für Urologie, Uroonkologie, robotergestützte und fokale Therapie Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

2. ATURO Praxis für Urologie, Mecklenburgische Str. 27,  
14197 Berlin
3. Urologische Praxis am Hasselbachplatz  
Breiter Weg 251, 39104 Magdeburg
4. Urologisch-onkologische Schwerpunktpraxis  
Friedenallee 8, 06406 Bernburg
5. Urologie und Kinderurologie, Marienkrankenhaus  
Bergisch-Gladbach, Dr. Robert-Koch-Str. 18, 51465  
Bergisch Gladbach
6. Studienpraxis Urologie, Steinengrabenstr. 17, 72622  
Nürtingen
7. Uniklinik Köln, Urologie, Uro-Onkologie, spezielle  
urologische und Roboter-assistierte Chirurgie, Kerpener  
Str. 62, 50937 Köln
8. Praxis Dr. Eckert, Klosterstrasse 2, 06295 Lutherstadt  
Eisleben
9. MVZ – DGU Gesundheitsunion GmbH, Team Urologie,  
Hofaue 93, 42103 Wuppertal
10. Praxisgemeinschaft für Onkologie und Urologie,  
Zentrum für angewandte Studien, Friedrich-Paffrath-Str.  
98, 26389 Wilhelmshaven
11. Überörtliche Gemeinschaftspraxis „Urologie  
Neandertal“, Adlerstraße 1, 40822 Mettmann
12. Urologie Herzberg am Harz, Ziegengasse 2, 37412  
Herzberg am Harz
13. Diakonissenkrankenhaus Dessau, Gropiusallee 3,  
06846 Dessau-Roßlau

	<p>14. Diakonie-Klinikum Stuttgart, Rosenbergstraße 38, 70176 Stuttgart</p> <p>15. Klinikum Traunstein – Urologie, Cuno-Niggel-Straße 3, 83278 Traunstein</p> <p>16. Zeisigwaldkliniken BETHANIEN Chemnitz, Zeisigwaldstraße 101, 09130 Chemnitz</p>
<b>Registrierung der Studie</b>	DRKS00011614
<b>Studienzeitraum</b>	April 2017 bis April 2019
<b>Studienziele</b>	<p><b>Primär:</b></p> <p>Untersuchung des Einflusses des AR-V7-Status und der Anzahl zirkulierender Tumorzellen (CTCs) zur Baseline-Untersuchung auf das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS) bei Patienten mit mCRPC unter Erstlinientherapie mit Zytiga®</p> <p><b>Sekundär:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Untersuchung der Häufigkeit zirkulierender Tumorzellen (CTCs) bei Patienten mit mCRPC unter Erstlinientherapie mit Zytiga®</li> <li>2. AR-V7- Konversionsrate unter Erstlinientherapie mit Zytiga®</li> <li>3. OS bei mCRPC unter Erstlinientherapie mit Zytiga®</li> <li>4. Korrelation von PSA, CTCs und AR-V7-Status zu rPFS und OS unter Erstlinientherapie mit Zytiga®</li> <li>5. Prognostischer Wert von CTCs und AR-V7-Status zur 12-Wochen-Visite für rPFS und OS</li> <li>6. Untersuchung der Lebensqualität der Patienten</li> </ol>
<b>Primärer Zielparameter</b>	Radiologische progressionsfreie Überlebenszeit unter Therapie mit Zytiga® als Erstlinientherapie unter Berücksichtigung des AR-V7-Status und der Anzahl an CTCs
<b>Sekundäre Zielparameter</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zahl der CTCs bei mCRPC zu drei Zeitpunkten: Basis vor Therapiestart mit Zytiga®, nach 12 Wochen ± 1 Woche Therapie mit Zytiga® und bei radiologischer Progression</li> </ol>

	<p>2. AR-V7-Status bei mCRPC zu drei Zeitpunkten: Basis vor Therapiestart mit Zytiga®, nach 12 Wochen <math>\pm</math> 1 Woche Therapie mit Zytiga® und bei radiologischer Progression</p> <p>3. PSA-Verlauf unter Zytiga® als Erstlinientherapie</p> <p>4. OS unter Zytiga® als Erstlinientherapie</p> <p>5. Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schmerzskala: NRS</li> <li>- FACT-P, Functional Assessment of Cancer Therapy- Prostate</li> <li>- QLQ-C30,</li> <li>- BFI, Brief Fatigue Inventory</li> </ul> <p>6. Erfassung der Toxizität</p>
<b>Studiendesign</b>	Multizentrisch, offen, einarmig, Phase IV
<b>Behandlung</b>	Indikationsgemäße Standardtherapie mit Zytiga® (Abirateronacetat 1000 mg, einmal täglich) und Prednison/Prednisolon (5mg, BID) gemäß Beipackzettel
<b>Studienprozedur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 Studienvisiten (SV): SV1= Baseline, SV2 = Woche 12, SV3 = Abschluss (Progress)</li> </ul> <p>jeweils Blutentnahme (7,5 ml) zur Zählung zirkulierender Tumorzellen (CTCs) und Bestimmung des AR-V7-Status vor Therapiestart, in Woche 12 <math>\pm</math> 1 Woche und bei Progression</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle anderen sind Routinevisiten</li> </ul>
<b>Name of finished Product (Studienmedikation)</b>	<p>Zytiga® (Abirateronacetat 1000 mg, einmal täglich)</p> <p>Prednison/Prednisolon (5 mg, BID)</p>
<b>Batch-No:</b>	die Studienmedikation wurde per Rezept an die Patienten über die Hausapotheke ausgegeben und deshalb können keine Chargen rückverfolgt werden
<b>Vergleichsmedikation</b>	keine
<b>Gesamtzahl Patienten</b>	<p><b>geplant:</b> Screening von 340, um 140 einschließen zu können</p> <p><b>Tatsächlich eingeschlossen:</b> 21</p>
<b>Studienpopulation</b>	Patienten $\geq$ 18 Jahre mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die Abirateronacetat (Zytiga®) in einer Erstlinientherapie erhalten sollen
	1. Unterschriebene Patienteneinwilligung

<b>Einschlusskriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>3. Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) <math>\leq 3</math> Monate, bei denen eine Therapieentscheidung ansteht</li> <li>4. <math>\geq 5</math> Knochenmetastasen im Knochenszintigramm und/oder viszerale Metastasen im CT und/oder MRT und/oder PSMA-PET/CT (<math>\leq 8</math> Wochen) und/oder Patienten mit alleinigen nicht regionalen Lymphknotenmetastasen (außerhalb des kleinen Beckens), wenn hier mindestens 5 Metastasen mit einer Ausdehnung von jeweils 5 cm bzw. ausgedehnte Lymphknotenkonglomerate vorliegen</li> <li>5. keine oder milde Schmerzsymptomatik</li> <li>6. ECOG 0-1</li> <li>7. Tumorprogress unter Hormontherapie mit LHRH-Agonisten/ Antagonisten bzw. maximaler Androgenblockade (MAB)</li> <li>8. Tumorprogress: dreimaliger PSA Anstieg (ggf. nach Absetzen des Antiandrogens bei vorheriger MAB und 4- bis 6wöchiger Therapiefreiheit von Bicalutamid und Flutamid, Abstand der Messungen je 1 Woche, jeweils mindestens 25%iger Anstieg des PSA, Ausgangswert <math>&gt; 1\text{ng/ml}</math>) und/oder Zunahme der Metastasen (in Lymphknoten und/oder Knochen und /oder viszerale Organen) in der Bildgebung (CT und/oder MRT und/oder Knochenszintigramm und/oder PSMA-PET/CT), bezogen auf den letzten erhobenen Zeitpunkt</li> <li>9. Testosteron im Kastrationsbereich (<math>\leq 0.2\text{ ng/ml}</math>)</li> <li>10. Palliative Radiatio und/oder Knochenchirurgie muss mindestens 4 Wochen zurückliegen</li> <li>11. Minimaler Baseline CTC-Wert <math>\geq 2</math></li> </ol>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hirnmetastasen</li> <li>2. starke Leberfunktionseinschränkung (ALT und AST <math>&gt; 50\%</math> ULN); Child Pugh-Klasse C</li> <li>3. schwere neurologische Erkrankungen</li> </ol>



	<p>4. Vorthherapie mit androgenrezeptorgezielten Substanzen wie Abirateron und Enzalutamid <i>Eine Vorthherapie in der primären, kastrationsnaiven Situation mit bis zu 6 Zyklen Docetaxel (siehe DGU-Leitlinie 2017) ist erlaubt, eine Vorthherapie mit Docetaxel in der kastrationsresistenten Situation ist nicht erlaubt.</i></p> <p>5. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile aus der Fach-information zu Zytiga®</p> <p>6. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den letzten 4 Wochen</p>
<b>Statistische Methoden</b>	<p>Aufgrund der unzureichenden Rekrutierung, dem daraus resultierenden vorzeitigen Studienende und den wenigen finalen auswertbaren Daten, wurde nur eine deskriptive Analyse vorgenommen.</p>

## 2. Allgemeine regulatorische Angaben

Die Klinische Prüfung wurde am 29.11.2019 (Vorlage-Nr. 149/16) von der federführenden Ethikkommission zustimmend bewertet.

Vom BfArM wurde die Klinische Prüfung am 13.12.2016 (Vorlage-Nr. 4041683) genehmigt.

Danach gab es zwei Protokoll-Amendments (s. Kapitel 14)

- Amendment 1 im Protokoll V2.1 vom 04.01.2017 (EK: 13.04.2017, BfArM: 20.04.2017)
- Amendment 2 im Protokoll V3.0 vom 19.10.2017 (EK: 08.01.2018, BfArM: 02.01.2018)

In den Amendments wurden die Ein- und Ausschlusskriterien angepasst sowie die Rekrutierungszeit verlängert, um die Patientenrekrutierung zu verbessern.

Der Studieneinschluss, der Transport der Laborproben, die CTC- und AR-V7- Messungen sowie das Monitoring der Zentren erfolgte ohne Probleme bzw. ohne wesentliche Protokollverletzungen.

Das vorzeitige Studienende wurde am 04.04.2019 bei den zuständigen Institutionen vorzeitig gemeldet.

Am 18./19.03.2019 wurde beim Sponsor/KKS durch die für den Sponsor zuständige Landesbehörde Sachsen-Anhalt (Landesverwaltungsamt, Halle) eine GCP-Inspektion durchgeführt.

## 3. Primäres Studienziel

Untersuchung des Einflusses des AR-V7-Status und der Anzahl zirkulierender Tumorzellen (CTCs) zur Baseline-Untersuchung auf das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS) bei Patienten mit mCRPC unter Erstlinientherapie mit Zytiga®

## 4. Sekundäre Studienziele

1. Untersuchung der Häufigkeit zirkulierender Tumorzellen (CTCs) bei Patienten mit mCRPC unter Erstlinientherapie mit Zytiga®
2. AR-V7- Konversionsrate unter Erstlinientherapie mit Zytiga®
3. OS bei mCRPC unter Erstlinientherapie mit Zytiga®

4. Korrelation von PSA, CTCs und AR-V7-Status zu rPFS und OS unter Erstlinientherapie mit Zytiga®
5. Prognostischer Wert von CTCs und AR-V7-Status zur 12-Wochen-Visite für rPFS und OS
6. Untersuchung der Lebensqualität der Patienten

## 5. Primärer Endpunkt

Radiologische progressionfreie Überlebenszeit unter Therapie mit Zytiga® als Erstlinientherapie unter Berücksichtigung des AR-V7-Status und der Anzahl an CTCs

## 6. Sekundäre Studienendpunkte

1. Zahl der CTCs bei mCRPC zu drei Zeitpunkten: Basis vor Therapiestart mit Zytiga®, nach 12 Wochen  $\pm$  1 Woche Therapie mit Zytiga® und bei radiologischer Progression
2. AR-V7-Status bei mCRPC zu drei Zeitpunkten: Basis vor Therapiestart mit Zytiga®, nach 12 Wochen  $\pm$  1 Woche Therapie mit Zytiga® und bei radiologischer Progression
3. PSA-Verlauf unter Zytiga® als Erstlinientherapie
4. OS unter Zytiga® als Erstlinientherapie
5. Lebensqualität:
  - Schmerzskala: VAS/NRS
  - FACT-P, Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
  - QLQ-C30,
  - BFI, Brief Fatigue Inventory
  - EORTC Quality of Life Questionnaire-Cancer
6. Erfassung der Toxizität

## 7. Haupteinschlusskriterium

Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die Abirateronacetat (Zytiga®) in einer Erstlinientherapie erhalten.

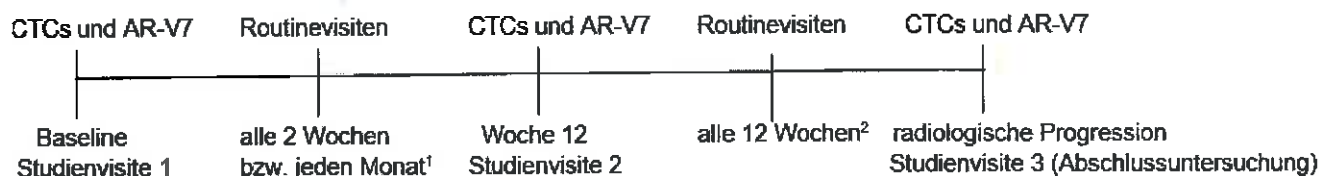
### Weitere Einschlusskriterien:

- $\geq 5$  Knochenmetastasen im Knochenszintigramm und/oder viszerale Metastasen im CT und/oder MRT ( $\leq 8$  Wochen)
- keine oder milde Schmerzsymptomatik
- ECOG 0-1
- Tumorprogress unter Hormontherapie mit LHRH-Agonisten/ Antagonisten bzw. maximaler Androgenblockade (MAB), Testosteron im Kastrationsbereich ( $\leq 0.2$  ng/ml)
- Tumorprogress: dreimaliger PSA Anstieg (ggf. nach Absetzen des Antiandrogens bei

vorheriger MAB und 4- bis 6wöchiger Therapiefreiheit von Bicalutamid und Flutamid, Abstand der Messungen je 1 Woche, jeweils mindestens 25%iger Anstieg des PSA, Ausgangswert > 1ng/ml) und/oder Zunahme der Metastasen in der Bildgebung (CT und/oder Knochen-szintigramm), bezogen auf den letzten erhobenen Zeitpunkt

## 8. Eckpunkte der Studie

- *first patient in* 11.04.2017
- *last patient in* 28.08.2018
- *Studienabbruch* 12.03.2019 (*last site closure*)  
04.04.2019 abgemeldet
- *Teilnehmende Zentren:* 16
- *Patienten Gesamtzahl* 21 (gescreent)
- *Screening failure* (CTCs < 2) 10
- *Studienübersicht:* 3 Studienvisiten, alle anderen sind Routinevisiten



<sup>1</sup> Entsprechend den Empfehlungen der aktuellen Fachinformation von Zytiga®

<sup>2</sup> Gemäß aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien wird alle 12 Wochen im Rahmen der Routinebehandlung eine Kontrolle des PSA, des Gesamt-Testosterons und der Bildgebung empfohlen

## 9. Ergebnisse der CTC-Messungen bei Studieneingang

(siehe auch Anlage 2, Auszug aus Laborbuch):

AR-V7 (PCR) – Messungen: 11, davon Status positiv 7/ negativ 4

## 10. Serious Adverse Events (SAEs)

(siehe dazu auch Anlage 1, Auszug aus dem elektronischen SAE-Line-Listing der CRO):

Insgesamt traten 5 SAEs auf:

- Tumorprogress mit Todesfolge
- Sepsis mit Todesfolge
- kardiale Dekompensation (SUSAR)
- Infektion unklarer Genese
- Pneumonie.

In keinem der SAE-Fälle konnte eine direkte Beziehung zum Medikament hergestellt werden. Es wurde trotzdem ein SAE (05001) als SUSAR eingestuft (*unlikely related*) und entsprechend den regulatorischen Vorgabe gemeldet.

### 11. Adverse Events (AEs)

Insgesamt traten 14 AEs bei 4 Patienten auf:

- Schmerzen 4x;
- Inkontinenz 1x;
- Ödeme 2x;
- Bronchitis 1x,
- ASAT- Erhöhung 2x;
- Flatulenz 1x,
- neurologisch bedingte Sensitivitätsstörungen 2x
- sonstige Beschwerden 1x.

### 12. Nicht vorhersehbare Gründe für Studienabbruch

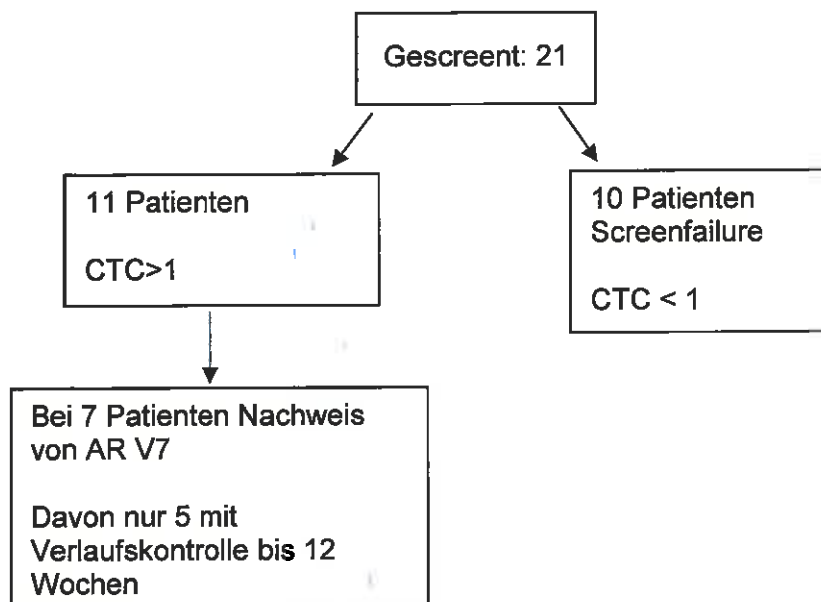
- Zu geringe Zahl an Patienteneinschlüssen durch die teilnehmenden Praxen, lediglich 21 Patienten in 16 Monaten durch 10 Zentren (nur 1 Zentrum mit mehr als 3 Patienten)
- Indikationsänderung für Abirateron im Verlauf der Studie, Zulassung für den Einsatz bereits vor Erreichen der Kastrationsresistenz
- Hoher Anteil (48%) von *Screening- Failures* (CTCs < 2 Zellen)

### 13. Deskriptive Beschreibung der Ergebnisse

Im Studienzeitraum vom 11.04.2017 bis zum 12.03.2019 wurden von 16 initiierten Studienzentren nur in 10 Studienzentren insgesamt 21 Patienten gemäß den Einschlusskriterien für die Studie *gescreeent*. Davon wurden 11 Patienten mit CTC- Zahlen >1 in die Klinische Prüfung eingeschlossen. Von diesen 11 Patienten konnte in 7 Fällen (64%) die AR-Variante 7 nachgewiesen werden.

Auf Grund der niedrigen Fallzahl und des vorzeitigen Abbruchs der Klinischen Prüfung konnten weder die Studien-Ziele noch die Studien-Endpunkte erreicht werden. Es konnten daher auch keine statistisch signifikanten Ergebnisse erhoben werden.

Daher haben alle im Folgenden beschriebenen Daten rein deskriptiven Charakter.



Eingeschlossen wurden ausschließlich Kaukasier mit einem medianen Alter von 72 Jahren (63- 88).

*Häufigste Begleiterkrankungen* war die Hypertonie (8x), gefolgt von chronisch ischämischer Herzkrankheit (2x), Diabetes mellitus (2x), Herzrhythmusstörung (1x) und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung- COPD (1x).

Der *mediane PSA- Wert* bei Studieneinschluss betrug 65.1 ng/ml (0.6- 595.2).

*Die Tumorstadien waren wie folgt verteilt:*

Tx= 3x, T1(c,b)= 3x, T2c= 3x, T3(a,b)= 5x und T4= 7x. Alle Patienten waren metastasiert (M1 a,b oder c) mit oder ohne Lymphknotenmetastasen (N0 oder 1) und kastrationsresistent nach einer vorherigen LHRH-Therapie mit oder ohne Antiandrogen.

Es ließ sich auf Grund der geringen Fallzahl keine Korrelation zwischen Tumorstadium/Metastasenlast und CTC-Zahl/AR-V7-Status nachweisen.

Auf Grund der begrenzten Studiendauer konnte nur bei 5 Patienten eine Verlaufskontrolle nach 12 Wochen erfolgen. Unabhängig vom AR-V7-Status (3 Patienten waren initial positiv) haben alle Patienten unter der Therapie mit Abirateron einen Abfall der CTCs gezeigt. 4 der 5 Patienten hatten keine nachweisbaren Tumorzellen (CTCs=0) mehr. Der 5. Patient hatte initial 9 CTCs und bei Kontrolle nach 12 Wochen nur noch 6 CTCs. Interessanterweise hat sich bei

diesem Patienten der AR-V7-Status unter der Therapie mit Abirateron von initial negativ in positiv umgewandelt.

## **14. Wesentliche Änderungen**

Es gab zwei Protokoll-Amendments.

### **14.1 Amendment 1**

In Protokoll V2.1 vom 04.01.2017 (EK: 13.04.2017, BfArM: 20.04.2017)

Es erfolgte eine Anpassung im Protokoll bezüglich der aktuellen IB (V13 von Juli 2017, für die Genehmigung wurde die V12 eingereicht) und SmPC (500 mg, Nov 2016, für die Genehmigung wurde nur 250 mg eingereicht mit Fachinfo von Jan 2016), da die Studienmedikation neu auch in der Dosierung von 500 mg erhältlich ist (zu Studienbeginn gab es nur 250 mg).

#### 1.1.3 Abirateronacetat (Zytiga), letzter Satz

Eine detaillierte Darstellung kann der aktuellsten Investigator's Brochure und der aktuellsten Fachinformation entnommen werden.

#### 2.4 Sekundäre Studienendpunkte

1. Zahl der CTCs bei mCRPC zu drei Zeitpunkten: Basis vor Therapiestart mit Zytiga®, nach 12 Wochen  $\pm$  1 Woche Therapie mit Zytiga® und bei radiologischer Progression
2. AR-V7-Status bei mCRPC zu drei Zeitpunkten: Basis vor Therapiestart mit Zytiga®, nach 12 Wochen  $\pm$  1 Woche Therapie mit Zytiga® und bei radiologischer Progression
3. PSA-Verlauf unter Zytiga® als Erstlinientherapie
4. OS unter Zytiga® als Erstlinientherapie
5. Lebensqualität:
  - Schmerzskala: VAS/NRS
  - FACT-P, Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
  - QLQ-C30,
  - BFI, Brief Fatigue Inventory
  - EORTC
6. Erfassung der Toxizität

#### 4.3 Ausschlusskriterien

1. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile aus der aktuellsten Fachinformation zu Zytiga®

## 5.2 Klinische Untersuchungen

Entsprechend der aktuellen Zytiga®-Fachinformation sollen Serum-Transaminasen in den ersten drei Monaten alle zwei Wochen und danach monatlich kontrolliert werden. Blutdruck, Serum-Kalium und Flüssigkeitsretention soll einmal im Monat kontrolliert werden, bei Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat.

## 6.1 Studienmedikation

<b>Bezeichnung des Arzneimittels:</b>	ZYTIGA® 250 mg Tabletten <u>oder</u> ZYTIGA® 500 mg Tabletten
<b>Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:</b>	Jede Tablette enthält 250 mg <u>oder</u> 500 mg Abirateronacetat und als sonstige Bestandteile u.a. 189 <u>bzw.</u> 253,2 mg Lactose und 6,8 <u>bzw.</u> 13,5 mg Natrium. Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile findet sich in Abschnitt 6.1 der <u>aktuellen</u> Fachinformation.
<b>Darreichungsformen:</b>	<u>Zytiga® 250 mg Tabletten:</u> Weiße bis cremefarbene ovale Tabletten, geprägt mit „AA250“ auf einer Seite.  <u>Zytiga® 500 mg Tabletten:</u> <u>Violette, oval geformte Filmtabletten,</u> <u>geprägt mit „AA“ auf der einen Seite und</u> <u>„500“ auf der anderen Seite.</u>
<b>Art und Inhalt des Behältnisses</b>	<u>Zytiga® 250 mg Tabletten:</u> Runde, weiße HDPE-Flaschen, die mit einem kindersicheren Polypropylen-Verschluss verschlossen sind und 120 Tabletten enthalten. Jede Packung enthält eine Flasche. <u>Zytiga® 500 mg Tabletten:</u>



	<u>PVdC/PE/PVC/Aluminium-Blister-</u> <u>packung mit je 14 Filmtabletten in einer</u> <u>Kartonblisterkarte. Jeder Umkarton</u> <u>enthält 4 Blisterkarten (56 Filmtabletten).</u> <u>PVdC/PE/PVC/Aluminium-Blister-</u> <u>packung mit je 12 Filmtabletten in einer</u> <u>Kartonblisterkarte. Jeder Umkarton</u> <u>enthält 5 Blisterkarten (60 Filmtabletten).</u>
<b>Haltbarkeit</b>	2 Jahre
<b>Aufbewahrung</b>	<u>Nicht über 30°C lagern Für dieses</u> <u>Arzneimittel sind keine besonderen</u> <u>Lagerungsbedingungen erforderlich.</u>

### 6.3 Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 1.000 mg (vier 250 mg oder zwei 500 mg Tabletten gemäß aktueller Fachinformation) als tägliche Einmalgabe, die nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden darf.

### **14.2 Amendment 2**

In Protokoll V3.0 vom 19.10.2017 (EK: 08.01.2018, BfArM: 02.01.2018).

Es wurden die Ein- und Ausschlusskriterien angepasst sowie die Rekrutierungszeit verlängert, um die Patientenrekrutierung zu verbessern.

In folgenden Kapiteln wurden die unterstrichenen Passagen geändert.

### 3.7 Studiendauer

Die Studie soll im März 2017 mit dem Einschluss des ersten Patienten beginnen (FPI). Es ist eine Rekrutierungsdauer von 21 Monaten geplant (bis Ende Dezember 2018). Der letzte Patient wird die Studie voraussichtlich nach 24 Monaten verlassen, (Ende der Datenerfassung Dezember 2020).

### 4.2 Einschlusskriterien

1. Studienteilnehmer müssen vor Beginn von studienspezifischen Maßnahmen eine unterzeichnete und mit Datum versehene Einwilligungserklärung vorlegen und willens sein, der Behandlung und den Follow-Up Untersuchungen nachzukommen. Ergebnisse von Untersuchungen, die im Rahmen von Routineuntersuchungen vor der Einwilligung erhoben wurden (z.B. bildgebende Verfahren), dürfen für das Screening und die Baseline verwendet werden, wenn sie wie im Protokoll spezifiziert durchgeführt wurden.
2. Alter  $\geq$  18 Jahre

- Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), ≤ 3 Monate, bei denen eine Therapieentscheidung ansteht
- 3. ≥ 5 Knochenmetastasen im Knochenszintigramm und/oder viszerale Metastasen im CT und/oder MRT und/oder PSMA-PET/CT (≤ 8 Wochen) und/oder Patienten mit alleinigen nicht regionalen Lymphknotenmetastasen (außerhalb des kleinen Beckens), wenn hier mindestens 5 Metastasen mit einer Ausdehnung von jeweils 5 cm bzw. ausgedehnte Lymphknotenkonglomerate vorliegen
- 4. keine oder milde Schmerzsymptomatik
- 5. ECOG 0-1
- 6. Tumorprogress unter Hormontherapie mit LHRH-Agonisten/ Antagonisten bzw. maximaler Androgenblockade (MAB)
- 7. Tumorprogress: dreimaliger PSA Anstieg (ggf. nach Absetzen des Antiandrogens bei vorheriger MAB und 4- bis 6wöchiger Therapiefreiheit von Bicalutamid und Flutamid, Abstand der Messungen je 1 Woche, jeweils mindestens 25%iger Anstieg des PSA, Ausgangswert > 1ng/ml) und/oder Zunahme der Metastasen (in Lymphknoten und/oder Knochen und /oder viszeralen Organen) in der Bildgebung (CT und/oder MRT und/oder Knochenszintigramm und/oder PSMA-PET/CT), bezogen auf den letzten erhobenen Zeitpunkt
- 8. Testosteron im Kastrationsbereich (≤ 0.2 ng/ml)
- 9. Palliative Radiatio und/oder Knochenchirurgie muss mindestens 4 Wochen zurückliegen
- 10. Minimaler Baseline CTC-Wert ≥ 2

#### 4.3 Ausschlusskriterien

- 2. Hirnmetastasen
- 3. starke Leberfunktionseinschränkung (ALT und AST >50% ULN); Child Pugh-Klasse C
- 4. schwere neurologische Erkrankungen
- 5. Vortherapie mit androgenrezeptorgezielten Substanzen wie Abirateron und Enzalutamid
- 6. Eine Vortherapie in der primären, kastrationsnaiven Situation mit bis zu 6 Zyklen Docetaxel (siehe DGU-Leitlinie 2017) ist erlaubt, eine Vortherapie mit Docetaxel in der kastrationsresistenten Situation ist nicht erlaubt.
- 7. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile aus der aktuellsten Fachinformation zu Zytiga®
- 8. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den letzten 4 Wochen

#### ○ Nebenwirkungen (das gesamte Kapitel)

Die derzeit bekannten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Abirateronacetat sind:

Sehr häufig (≥ 20%)

- Periphere Ödeme

- Hypokaliämie

Sehr häufig ( $\geq 10\%$  bis  $\leq 19\%$ )

- Hypertonie
- Harnwegsinfekt
- Anstieg der ALT und / oder AST

Häufig ( $\geq 5\%$  bis  $\leq 9\%$ )

- Hypertriglyzeridämie
- Herzinsuffizienz
- Angina pectoris
- Vorhofflimmern
- Tachykardie
- Dyspepsie
- Hämaturie
- Frakturen

Weniger häufig ( $< 5\%$ )

- Arrhythmie

Gelegentlich ( $< 1\%$ )

- Nebenniereninsuffizienz
- Rhabdomyolyse und Myopathie

Selten ( $< 0,1\%$ )

- Allergische Alveolitis
- Fulminante Hepatitis
- Akutes Leberversagen

Es besteht eine geringe Möglichkeit für schwere allergische Reaktionen auf das Medikament, die lebensbedrohlich sein können.

Durch Kortikosteroide verursachte Nebenwirkungen sind:

- Wassereinlagerung
- Krampfanfälle
- Magenblutung
- Schwellung des Gehirns
- Verdauungsstörung
- Psychische Veränderungen
- Stimmungsschwankungen oder schwere Depressionen
- Augenprobleme wie Katarakt oder Glaukom
- Insomnie
- Erhöhter Blutzucker

- Erhöhtes Kalzium im Blut

Mögliche Risiken bei der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden:

**Cushing-Syndrom:** Die Einnahme von Kortikosteroiden über einen langen Zeitraum kann zu einer Krankheit führen, die als Cushing-Syndrom bezeichnet wird. Symptome eines Cushing-Syndroms sind:

- Gewichtszunahme
- Muskelschwäche
- Ein mondesichtiges Aussehen
- Dünne, brüchige Haut
- Spröde Knochen
- Violette Streifen an der Haut

**Nebenniereninsuffizienz** kann aufgrund langfristiger Anwendung von oralen Steroiden auftreten. Diese kann bei schweren Krankheiten und extremem körperlichem Stress lebensbedrohlich sein. Symptome einer Nebenniereninsuffizienz sind:

- Schwäche und Erschöpfung
- Niedriger Blutdruck
- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall
- Reizbarkeit und/oder Ruhelosigkeit

## 8.2 Biometrische Berechnungen

Die statistischen Analysen erfolgen im Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg unter Verwendung der Software IBM SPSS Statistics bzw. SAS.

Die primäre Analyse erfolgt in der Intention-to-Treat-Population, die alle nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossenen Patienten erfasst. Eine Überprüfung der Ergebnisse erfolgt in der Per-Protocol-Population, in der gegenüber der Intention-to-Treat-Population die Patienten mit starken Abweichungen vom geplanten Behandlungsschema ausgeschlossen werden.

Alle Outcome-Parameter werden separat für die Untergruppen nach dem AR-V7-Status und nach der CTC-Zahl ( $<5$  vs.  $\geq 5$ ) getrennt nach Vorbehandlung mit Docetaxel deskriptiv dargestellt.

## 15. Schlussfolgerungen

- Patienten, die den Einschlusskriterien entsprechen, sind in der urologischen Praxis bzw. in der Ambulanz der Krankenhäuser eher selten
- Der Nachweis von CTCs gelingt bei diesen Patienten nur in ca. 50% Fälle
- Das Auftreten der Veränderung am Androgenrezeptor (AR-V7) ist bei metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinomen mit nachweisbaren CTCs ein häufiges Ereignis (7 von 11 Patienten)
- Unter der Therapie mit Abirateron zeigten alle Patienten mit einer Verlaufskontrolle nach 12 Wochen einen Abfall der CTCs (5 von 5 Patienten) als Zeichen eines Therapieansprechens. Bei 4 von 5 Patienten ließen sich keine Tumorzellen mehr nachweisen. Der CTC- Abfall war dabei unabhängig vom initialen AR-V7- Status (3x positiv, 2x negativ).
- Unter der Therapie mit Abirateron kann es bereits nach 12 Wochen zu einer Veränderung des Androgenrezeptors kommen. Ein Patient mit initial negativem AR-V7-Satus war bei Kontrolle positiv

## 16. Anhänge:

### 16.1 SAE-Listing

### 16.2 Auszug Laborbuch zur CTC-Messung



## 16.1 SAE-Listing

Case No.	No. of Patients	No. of SAE	Investigator	Event Term / Description	Med. CTC Grade (not required)	SAE Received	SAE Forwarded on	SAE Forwarded by	SAE checked by	SAE closed	SAE stop	Date of Death	Reason of Death	SAE Subcategories		Outcomes		Possible causes of the event	
														SAE Subcategory	Outcomes	SAE Subcategory	Outcomes	Possible causes of the event	Possible causes of the event
01	1	1	Uniklinik Magdeburg	Respiratory distress, moderate, duration	3	22.08.2017	22.08.2017	KS	KS	17.08.2017	29.09.2017			SAE Subcategory	Outcomes	SAE Subcategory	Outcomes	Possible causes of the event	Possible causes of the event
02	1	1	Uniklinik Magdeburg	Infection, unknown origin	3	06.10.2017	07.10.2017	PS	PS	21.10.2017	30.10.2017			SAE Subcategory	Outcomes	SAE Subcategory	Outcomes	Possible causes of the event	Possible causes of the event
03	1	1	Uniklinik Magdeburg	Death	Not reported	08.10.2018	08.10.2018	KS	KS	20.08.2018	24.09.2018	24.09.2018	See event form	SAE Subcategory	Outcomes	SAE Subcategory	Outcomes	Possible causes of the event	Possible causes of the event
26	1	1	Präsenzklinik für Onkologie, Uniklinik Wittenberg	Cardiac decompensation	Not reported	24.05.2018	24.05.2018	PS	PS	14.05.2018	23.06.2018			SAE Subcategory	Outcomes	SAE Subcategory	Outcomes	Possible causes of the event	Possible causes of the event
11	1	1	Städtisches Krankenhaus	Progressive disease	3	15.05.2017	15.05.2017	PS	PS	20.05.2018	21.11.2017	21.11.2017	See event form	SAE Subcategory	Outcomes	SAE Subcategory	Outcomes	Possible causes of the event	Possible causes of the event

**Davon 1 SUSAR (SAE 05001)**

SUSAR Evaluation Form sent to Sponsor	SUSAR Evaluation Form CoR	SUSAR (yes/no)	SUSAR CoR from Sponsor to Jansen	SUSAR sent to EC	SUSAR sent to authorities	SUSAR sent to Investigators
24.05.2018	24.05.2018 (Sponsor)	Yes	24.05.2018	31.05.2018	31.05.2018	02.06.2018

## 16.2 Auszug aus Laborbuch bezüglich der CTC-Messungen

Labo-Nr.	Pat-ID	Überwieser/Zentrum	ProbenEingang	Messung	CTC-Zahl	Status ARV7	Anmerkung Besonderheiten	BerichtAusgang
95014101	01-001	Uniklinik Magdeburg Urologie	11.04.2017	11.04.2017	2	positiv		11.04.2017
95014501	01-001	Uniklinik Magdeburg Urologie	30.05.2017	30.05.2017	0			30.05.2017
95014701	11-001	Studienpraxis Urologie	27.06.2017	27.06.2017	786	positiv		27.06.2017
95014801	SV-7002	Uniklinik Magdeburg Urologie	04.07.2017	04.07.2017	0		Es wurde kein EDTA-Röhrchen mitgeschickt.	04.07.2017
95014901	01-002	Uniklinik Magdeburg Urologie	11.07.2017	11.07.2017	3	positiv		11.07.2017
95015001	03-001	Carsten Lange	11.07.2017	11.07.2017	1			11.07.2017
95015101	02-001	ATURO	31.07.2017	01.08.2017	1			01.08.2017
95015301	11-001	Studienpraxis Urologie	15.08.2017	15.08.2017	2375	positiv	Ergebnis wegen hoher Event-Zahl hochgerechnet	15.08.2017
95015401	06-001	Ralf Eckert	05.09.2017	05.09.2017	1		EDTA fehlt, dafür 1 Vacuarter m.2ml Blut	05.09.2017
95015501	03-002	Carsten Lange	12.09.2017	12.09.2017	9	negativ		12.09.2017
95015701	01-002	Uniklinik Magdeburg Urologie	10.10.2017	10.10.2017	0			10.10.2017
95015801	02-002	ATURO	16.10.2017	17.10.2017	4	negativ		17.10.2017
95015901	01-004	Uniklinik Magdeburg Urologie	17.10.2017	17.10.2017	0			17.10.2017
95016001	03-002	Carsten Lange	05.12.2017	05.12.2017	6	positiv		05.12.2017
95016101	11-002	Studienpraxis Urologie	12.12.2017	12.12.2017	1			12.12.2017
95016201	05-001	Praxis Dr N Berghs	23.01.2018	23.01.2018	5	negativ		23.01.2018
95016301	01-005	Uniklinik Magdeburg Urologie	06.03.2018	06.03.2018	1			06.03.2018
95016401	12-001	Zentrum Nr.12	13.03.2018	keine Messung			Alle Probenröhrchen geronnen	13.03.2018
95016501	12-001	Zentrum Nr.12	20.03.2018	20.03.2018	2	positiv		20.03.2018
95016601	03-003	Carsten Lange	20.03.2018	20.03.2018	67	positiv		20.03.2018
95016701	06-002	Ralf Eckert	27.03.2018	27.03.2018	0			27.03.2018
95016801	05-001	Praxis Dr N Berghs	17.04.2018	17.04.2018	0			17.04.2018
95016901	12-001	Zentrum Nr.12	19.06.2018	19.06.2018	0			19.06.2018
95017001	09-001	Dr. med. Lassel	26.06.2018	26.06.2018	4	negativ	EdTa-Röhrchen nicht ganz voll	26.06.2018
95017101	05-003	Dr. med. Eckert	26.06.2018	26.06.2018	179	positiv		26.06.2018
95017201	15-001	Dr med. Hunjo Belz	10.07.2018	10.07.2018	0		Material geronnen	10.07.2018
95017301	06-004	Dr Eckert	24.07.2018	24.07.2018	1			
95017401	16-001	Prof Dr. med. Schwenter	00.01.1900	28.08.2018	1			
0		00	00.01.1900					