



AUO

H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO

Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

Zweitlinientherapie beim metastasierten
kastrationsresistentem Prostatakarzinom
(mCRPC):

Eine randomisierte, offene, kontrollierte Phase-III-Studie mit Cabozantinib (XL184) in Kombination mit Atezolizumab vs. zweite neuartige Hormontherapie (NHT) bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs (CONTACT-02) – Study AP 120/22 der AUO

A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CONTACT-02) – Study AP 120/22 of AUO

Korrespondierender Autor

H. Rexer¹, Prof. Dr. A. Merseburger², Prof. Dr. P. Hammerer³, AUO

¹AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz, AUO@MeckEvidence.de

²Leiter der klinischen Studie, Klinik für Urologie, Campus Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck;

³Organgruppe Prostatakarzinom der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin

Für Patienten mit einem fortgeschrittenem Prostatakarzinom nach Versagen einer Erstlinientherapie mit einem NHT (z. B. Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid) stellt derzeit die Gabe von Enzalutamid oder Abirateron in Kombination mit Prednison/Prednisolon eine leitlinienkonforme Zweitlinientherapie dar. Der Einsatz einer Kombinationstherapie mit einem Checkpointinhibitor in dieser Indikation ist noch nicht ausreichend untersucht. Deshalb soll in dieser zweiarmligen Phase-3-Studie der Einsatz von Atezolizumab kombiniert mit Cabozantinib versus einer NHT-Therapie (NHT: Novel Hormonal Therapy) erprobt werden. Eine bestehende LHRH-Agonisten bzw LHRH-Antagonisten Behandlung wird unverändert fortgesetzt.

Die Patienten werden durch eine stratifizierte (Lebermetastasierung – ja/nein, Vorbehandlung mit Docetaxel – ja/nein, erste NHT zur Therapie von mCRPC vs. M0 CRPC vs. mHSPC) 1:1-Randomisation den beiden Behandlungsarmen zugeteilt. In Arm A erhalten die Patienten täglich Cabozantinib oral sowie Atezolizumab i. V. alle 3 Wochen. In Arm B wird eine Kombination aus Abirateron täglich und Prednison zweimal täglich ODER Enzalutamid täglich gegeben. Die Studientherapie wird solange fortgeführt, bis die Patienten nach

Ansicht des Prüfers nicht mehr klinisch von der Behandlung profitieren oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder der Notwendigkeit einer alternativen systemischen Krebsbehandlung.

Primäres Studienziel ist die Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß RECIST 1.1 in verblindeter Auswertung (BIRC) und Gesamtüberleben (OS). Als sekundäre Endpunkte werden ORR gemäß RECIST 1.1 mit BIRC, die PSA-Ansprechrage, Dauer des radiologischen Ansprechens nach RECIST 1.1, Dauer des PFS gemäß PCWG3, Zeit bis PSA-Progression, Zeit bis SSE und weitere Parameter untersucht.

In diese internationale Multizenterstudie sollen bis zu 580 Patienten eingebracht werden, davon ca. 15 in 8 deutschen Zentren (siehe Abbildung 1). Die Zentren nehmen gerne Patientenzuweisungen entgegen, Kontaktdaten hierfür finden sich in Tabelle 1. Tabelle 2 enthält eine Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien zur Studie.

Leiter der klinischen Studie (LKP) in Deutschland ist Prof. Dr. A. Merseburger; seine Aufgaben liegen in der medizinischen Durchführung der Studie, der Abwägung von Nutzen-Risiko der Studie, Umsetzung des Prüfplans in ärztlichen Belangen in Deutschland. Er ist Ansprechpartner für Ethikkommission und Behörden und mit zuständig für die abschließende ärztliche Bewertung der Ergebnisse. Der deutsche Sponsorvertreter der Studie ist Exelixis Inc., Inc., Alameda, Kalifornien. Die Studie ist unter der Nummer NCT04446117 bei clinicaltrials.gov registriert.

Tabelle 1: Teilnehmende Studienzentren

Ort	Kontaktdaten
Berlin	PD Dr. Maria de Santis, Tel.: 030/84 45-25 75 Email: maria.de-santis@charite.de
Duisburg	Dr. Eva Hellmis, Tel. 0203/50 03 04-0, Email: hellmis@urologicum-duisburg.de
Gütersloh	Dr. Reinhard Depenbusch, Tel.: 05241/82 28-100, Email: depenbusch@onkologie-guetersloh.de
Hamburg	Prof. Dr. Gunhild von Amsberg, Tel.: 040/74 10-57 774, Email: g.von-amsberg@uke.de
Linz	Dr. Wolfgang Loidl, Tel.: 0043+(0)732/76 77-72 53, Email: wolfgang.loidl@bhs.at
Lübeck	Prof. Dr. Axel Merseburger, Tel.: 0451/500-43 601, Email: axel.merseburger@uksh.de
Münster	Prof. Dr. Martin Bögemann, Tel.: 0251/834-74 47, Email: martin.boegemann@ukmuenster.de
Nürtingen	Prof. Dr. Tilman Todenhöfer, Tel.: 0170/38 09 223, Email: praxis@studienurologie.de
Tübingen	Prof. Dr. Arnulf Stenzl, Tel.: 07071/29-86 613, Email: urologie@med.uni-tuebingen.de
Wien Uni	Prof. Dr. Michael Krainer, Tel.: 0043+1/40 400-44 290, Email: Michael.krainer@meduniwien.ac.at

Abbildung 1: Studienzentren in Deutschland und Österreich



Lübeck

Hamburg

Münster

Gütersloh

Duisburg

Berlin

Nürtingen

Tübingen

Linz

Wien

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie (Auswahl) :

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ol style="list-style-type: none"> 1. Männer mit histologisch oder zytologisch gesichertem Adenokarzinom der Prostata. 2. Vorbehandlung mit mindestens einer NHT (z. B. Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid) für kastrations-sensitiven, lokal fortgeschrittenen (T3 oder T4) oder metastasierten kastrations--sensitiven Prostatakrebs, M0 CRPC und/oder mCRPC. Die Patienten müssen einen Anstieg der PSA-Werte oder eine röntgenologische Progression bei ihrer vorherigen NHT wie vorstehend beschrieben gehabt haben. 3. Beidseitige Orchiektomie oder anhaltende ADT mit einem Gonadotropin freisetzenden Hormon- (GnRH)-Agonisten/Antagonisten (chirurgische oder medizinische Kastration), mit einem Testosteronspiegel im Serum von ≤ 50 ng/dl ($\leq 1,73$ nmol/l) bei der Voruntersuchung. 4. Messbare metastasierte Erkrankung (extrapelvisches Weichgewebe) gemäß der Beurteilung des Prüfers nach mindestens einem der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Messbare viszerale (z. B. Nebennieren-, Nieren-, Leber-, Lungen-, Bauchspeicheldrüsen-, Milz-) Erkrankung nach RECIST 1.1, ODER b. Messbare extrapelvische Adenopathie (d. h. Adenopathie oberhalb der Aortengabelung). 5. Progression der Erkrankung bei Studieneintritt, gemäß Definition durch mindestens eines der folgenden Kriterien: a. Fortschreiten des prostataspezifischen Antigens (PSA), definiert durch mindestens 2 steigende PSA-Werte aus 3 oder 4 aufeinanderfolgenden Beurteilungen mit einem Intervall von mindestens 7 Tagen zwischen den Beurteilungen. b. Weichteilprogression (PD) nach Ermessen des Prüfers 6. Alter ≥ 18 Jahre oder Erfüllung der Kriterien für Erwachsene im jeweiligen Land, je nachdem, welches Alter am Tag der Einwilligung höher ist. 7. ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. 8. Erholung bis zur Baseline oder \leq Grad 1 gemäß Allgemeinen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v5 von Toxizitäten im Zusammenhang mit jeglichen früheren Behandlungen, außer wenn die UE nach Ermessen des Prüfers klinisch unerheblich sind und/oder sich unter unterstützender Therapie stabilisiert haben. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adenopathie unterhalb der Aortenbifurkation, eine nicht messbare Weichteilerkrankung (viszeral oder adenopathisch) gemäß RECIST 1.1 oder eine reine Knochenkrankung. 2. Vorherige nichthormonale Therapie eingeleitet zur Behandlung von mCRPC. 3. Erhalt von Abirateron innerhalb von 1 Woche; Cyproteron innerhalb von 10 Tagen; oder Erhalt von Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid, Enzalutamid oder anderen Androgenrezeptor-Inhibitoren innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung. 4. Bestrahlungstherapie innerhalb von 4 Wochen (2 Wochen für Knochenmetastasen) vor der Randomisierung. Patienten mit klinisch relevanten vorhandenen Komplikationen infolge einer vorhergehenden Bestrahlungstherapie sind ungeeignet. 5. Bekannte Hirnmetastasen oder Erkrankungen des Schädelepidurals, sofern sie nicht mit Strahlentherapie, Radiochirurgie oder größeren chirurgischen Eingriffen (z. B. Entfernung oder Biopsie von Hirnmetastasen) angemessen behandelt wurden und mindestens 4 Wochen vor der Randomisierung klinisch stabil sind. 6. Symptomatische oder drohende Rückenmarkskompression oder Cauda-Equina-Syndrom. 7. Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung. Die Anwendung von inaktivierten (Tot-)Impfstoffen zur Vorbeugung von Infektionskrankheiten ist zulässig. 8. Systemische Behandlung mit Corticosteroiden oder jegliche Erkrankung, die innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden (>10 mg eines Prednison-Äquivalents täglich) oder anderen Immunsuppressiva erfordert. Patienten mit Hirnmetastasen, die ein systemisches Corticosteroid in einer beliebigen Dosis benötigen, sind nicht zugelassen. 9. Jegliche andere aktive Malignität zum Zeitpunkt der Randomisierung oder Diagnose einer anderen Malignität innerhalb von 2 Jahren vor der Randomisierung, die eine aktive Behandlung erfordert, mit Ausnahme von lokal heilbaren Krebsarten, die offensichtlich geheilt wurden, wie Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom oder Carcinoma in situ der Brust.