

**AIO-ZNS-0113 Phase II Studie zur Behandlung mit Cabazitaxel von Patienten mit rezidierten oder progredienten Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms oder Lungenkarzinoms (CaBaMet)**

<b>AIO-Studie</b>	
Studiendesign	Multizentrische, offene, exploratorische Phase II-Studie mit nur einem Arm
Verantwortlicher Leiter der Klinischen Prüfung	Prof. Dr. Frank Kullmann Kliniken Nordoberpfalz AG Klinikum Weiden, Medizinische Kliniken I Söllnerstraße 16, 92637 Weiden Tel: +49 961 303 3102, FAX: +49 961 303 3101 E-Mail: frank.kullmann@kliniken-nordoberpfalz.ag
Sponsor Kontaktadresse	AIO-Studien-gGmbH Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin Tel: +49 30-8145 344 31, FAX: +49 30-3229 329 26
Patientenzahl	Es werden maximal 63 Patienten eingeschlossen. Falls nur 2 oder noch weniger Patienten der ersten 29 auswertbaren Patienten ein Ansprechen zeigen, wird die Studie nach diesen 29 Patienten beendet.
Anzahl eingeschlossene Patienten	6 Patienten eingeschlossen (September 2016)
Geplante Studiendauer	2,5 Jahre vom Einschluss des ersten Patienten bis zum Ende der Studie
Studienbeginn	Erster Patienteneinschluss (FPFV) Q3 / 2015
Rekrutierungszeitraum	Die Dauer des Rekrutierungszeitraums wird auf 18 Monate geschätzt.
Anzahl Studienzentren	14 Die Studie ist <u>nicht offen</u> für die Teilnahme weiterer Zentren.
Hintergrund und Rationale	<p>Hirnmetastasen sind die häufigste Form eines intrakraniellen Tumors beim Erwachsenen und stellen das Endstadium einer Krebserkrankung dar. Bei ungefähr 10-30% der Patienten, die an Krebs erkrankt sind, entstehen Hirnmetastasen im Verlauf ihrer Erkrankung als ein Zeichen für die Krankheitsprogression. Ungefähr 16% bis 20% aller Hirnmetastasen werden durch ein Lungenkarzinom verursacht. Obwohl Lungenkarzinome die größte Zahl von Hirnmetastasen stellen, scheint das maligne Melanom die größte Neigung von allen soliden Tumoren für eine Metastasierung ins Hirn zu haben. Andere häufig metastasierende solide Tumoren umfassen das Mammakarzinom (5%), das Nierenzellkarzinom (7-10%) und das Kolorektalkarzinom (1-2%). Die chirurgische Resektion und die stereotaktische Radiochirurgie können für eine ausgewählte Gruppe von Patienten von Nutzen sein, aber die palliative Ganzhirnbestrahlung bleibt die Standardoption für die meisten Patienten mit Hirnmetastasen. Für Patienten mit rekurrenten oder progredienten Hirnmetastasen nach der Standardtherapie bestehen nur begrenzte Behandlungsoptionen.</p> <p>Cabazitaxel ist eine neue Taxan-Verbindung, die in vivo ein breites Spektrum von gegen Tumoren gerichteter Aktivität zeigte, nicht nur in Docetaxel-sensitiven Tumormodellen, sondern auch in Tumormodellen, in denen Docetaxel nicht oder kaum wirksam war. Im Gegensatz zu anderen Taxanen hat Cabazitaxel die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Eine deutliche gegen den Tumor gerichtete Aktivität wurde bei Nacktmäusen mit intrakraniellen Glioblastomen nachgewiesen.</p>

	<p>Hieraus ergibt sich eine gute Rationale, Cabazitaxel bei Patienten mit Mammakarzinom oder Lungenkarzinom und rekurrenten oder progredienten Hirnmetastasen zu erforschen.</p>
<p>Einschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volljährige Patienten (≥ 18 Jahre alt)</li> <li>• Histologisch oder zytologisch gesichertes Lungenkarzinom oder Mammakarzinom im Stadium IV mit progredienten oder rekurrenten Hirnmetastasen</li> <li>• ECOG Performance Status 0-2</li> <li>• Vorausgegangene Bestrahlung der Hirnmetastasen mit externer Strahlentherapie (Ganzhirnbestrahlung oder stereotaktischer Radiochirurgie). Patienten, die an einem kleinzelligen Lungenkarzinom erkrankt sind und mit Chemotherapie und prophylaktischer Schädelbestrahlung behandelt wurden, dürfen ebenfalls eingeschlossen werden.</li> <li>• Mindestens eine zwei-dimensional messbare Läsion auf dem cranialen MRT</li> <li>• Lebenserwartung von wenigstens 3 Monaten</li> <li>• Gebärfähige Frauen müssen eine negativen Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Anwendung der Studienbehandlung aufweisen <b>und</b> müssen einverstanden sein, während der gesamten Dauer der Studie wirksame Verhütungsmethoden (Pearl Index &lt;1) zu benutzen. Eine Frau wird als gebärfähig eingeschätzt, solange sie nicht ≥ 50 Jahre alt und ≥ 2 Jahre natürlicherweise amenorrhöisch ist oder aber chirurgisch sterilisiert wurde.</li> <li>• Männer müssen einverstanden sein, bei Geschlechtsverkehr während des gesamten Verlaufs der Studie und für wenigstens 6 Monate nach letzter Gabe der Studienmedikation Cabazitaxel wirksam zu verhüten (Pearl Index &lt;1). Darüber hinaus müssen Männer einverstanden sein zu verhindern, dass eine andere Person während der Studienbehandlung mit ihrem Ejakulat in Kontakt kommt.</li> </ul>
<p>Ausschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühere Behandlung der Hirnmetastasen mit Chemotherapie oder zielgerichteter Therapie (wie z.B. Erlotinib oder Bevacizumab)</li> <li>• Jede Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie innerhalb von zwei Wochen vor Studieneinschluss oder während der Studienteilnahme</li> <li>• Jede Antihormontherapie innerhalb von zwei Wochen vor Studieneinschluss oder während der Studienteilnahme</li> <li>• Zeitintervall von weniger als 2 Wochen zur vorausgegangenen externen Strahlentherapie</li> <li>• Vermutete oder bekannte leptomeningeale Metastasen</li> <li>• Periphere Neuropathie ≥ Grad 2</li> <li>• Unzureichende Organ- oder Knochenmarkfunktion, nachgewiesen durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absolute Zahl der Neutrophilen &lt; 1.5 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>- Hämoglobin &lt; 10.0 g/dL</li> <li>- Thrombozytenzahl &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>- Gesamtbilirubin ≥ 1 x obere Grenze des Normalbereiches</li> <li>- GOT und/oder GPT ≥ 1.5 x obere Grenze des Normalbereiches</li> <li>- Serumkreatinin &gt; 1.5 x obere Grenze des Normalbereiches</li> </ul>           Falls Kreatinin 1.0 - 1.5 x obere Grenze des Normalbereiches, muss die Kreatinin-Clearance nach der CKD-EPI Formel berechnet werden und Patienten mit einer berechneten Kreatinin-Clearance &lt; 60 mL/Min müssen ausgeschlossen werden von der Studienteilnahme         </li> <li>• Andere unzureichende Organfunktion nach Entscheidung des Prüfarztes</li> <li>• Anamnese einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Docetaxel</li> <li>• Anamnese einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Polysorbat 80 enthaltende Arzneimittel</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unkontrollierte schwere Erkrankung/unkontrollierter schwerer Gesundheitszustand (einschließlich unkontrolliertem Diabetes mellitus)</li> <li>• Begleitende oder geplante Behandlung mit einem starken Inhibitor oder Induktor der Cytochrom P450 3A4/5 (eine einwöchige Auswaschperiode ist erforderlich bei Patienten, die eine Behandlung mit einer solchen Substanz bereits erhalten, siehe hierzu Kapitel 10 und Appendix 3 und 4 des Studienprotokolls; Dexamethason ist erlaubt)</li> <li>• Kürzlich erhaltene oder während der Dauer der Studienbehandlung geplante Impfung gegen Gelbfieber</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>• Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Behandlung mit einer experimentellen Substanz im Zeitraum von 28 Tagen vor Studieneinschluss oder während der Studienteilnahme bis zur Abschlussuntersuchung</li> <li>• Früherer oder gleichzeitig bestehender anderer Tumor zusätzlich zu der zugrunde liegenden Tumorerkrankung (Mammakarzinom oder Lungenkarzinom) mit Ausnahme eines Zervixkarzinoms in situ, eines adäquat behandelten Basalioms oder Plattenepithelkarzinoms der Haut, oberflächlicher Harnblasentumoren (Ta, Tis, and T1) oder vor mehr als 5 Jahren vor Studieneinschluss kurativ behandelter Tumoren</li> </ul>
Behandlungsregime	Cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. Infusion (Dauer der Infusion ungefähr 1h) an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus Fortsetzung der Behandlung bis zur Progression der Hirnmetastasen oder unakzeptabler Toxizität.
Primäres Zielkriterium	Objektives Tumoransprechen der Hirnmetastasen
Sekundäre Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des Gesamtüberlebens</li> <li>• Bestimmung des progressionsfreien Überlebens für die Hirnmetastasen</li> <li>• Bestimmung des progressionsfreien Überlebens für die extrazerebrale Tumorerkrankung</li> <li>• Bestimmung der Zeit bis zum Therapieversagen für die Hirnmetastasen</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Objektive Tumoransprechrates der Hirnmetastasen (Vollständiges Ansprechen [CR] oder teilweises Ansprechen [PR] oder wenigstens geringes Ansprechen [MR; 25-50% Reduktion] entsprechend den WHO Kriterien und nach Iwamoto, bestätigt mit Magnetresonanztomographie (MRT)).
Sekundäre Endpunkte	<p><b>Wirksamkeitsvariablen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medianes Gesamtüberleben</li> <li>• Progressionsfreies Überleben für die Hirnmetastasen</li> <li>• Progressionsfreies Überleben für die extrazerebrale Tumorerkrankung</li> <li>• Zeit bis zum Therapieversagen für die Hirnmetastasen</li> <li>• Lebensqualität, ermittelt mit dem EORTC QLQ-C30 und zusätzlich dem Modul bei Hirnmetastasen BN20</li> </ul> <p><b>Sicherheitsvariablen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Art, Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen</li> <li>• Reduktion der Dosis oder Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation Cabazitaxel auf Grund von unerwünschten Ereignissen</li> </ul>
Statistische Analyse und Methodik	Für die Analyse des primären Endpunktes wird ein Zwei-Stufen Design nach Simon angewandt: Bei einer Ansprechrates von P0 = 0.1 (10%), P1 = 0.2 (20%) besteht ein Alpha-Risiko von 10% und eine Power von 80%, n=29 Patienten werden für die erste Stufe benötigt (Minimax Design). Falls nur 2 oder noch weniger dieser 29 Patienten ein Ansprechen zeigen, wird die Studie beendet. Falls 3 oder mehr Patienten von diesen 29 Patienten ein Ansprechen zeigen, wird die Studie in der Stufe 2 mit weiteren 27 Patienten fortgesetzt. Somit wird die Rekrutierung in Stufe 2 begonnen, sofern 3 oder mehr Patienten, die

	<p>angesprochen haben, in der Stufe 1 beobachtet wurden. Falls 8 oder weniger Patienten unter den insgesamt n=56 (29+27) auswertbaren Patienten ein Ansprechen zeigen, wird Unwirksamkeit festgestellt. Bei Berücksichtigung einer erwarteten Drop-out Rate von 10% werden maximal 63 Patienten in die Studie eingeschlossen.</p>
--	---