

# Enthuse M0

## Einschlusskriterien:

- Schriftliche Einverständniserklärung
- Männer  $\geq$  18 Jahre
- Histologisch oder zytologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata
- Kein Nachweis von Metastasen, Lokalrezidiv oder Lymphknotenmetastasen im Becken durch
  - CT Thorax
  - CT oder MRT Abdomen / Becken
  - Knochenszintigramm

Patienten mit befallenen pelvinen Lymphknoten können eingeschlossen werden, wenn

- nach Meinung des Arztes sie für eine lokale Behandlung nicht in Frage kommen
  - nur ein einzelner Lymphknoten vergrößert ist, ODER bei mehreren vergrößerten LK diese einen max. Querdurchmesser von 2 cm haben
  - keine vergrößerten LK oberhalb der Aortenbifurkation nachweisbar sind
- Biochemische Progression des Prostatakarzinoms, welches definiert ist als 2-maliges schrittweises Ansteigen des PSA-Wertes in einer Serie von 3 PSA-Werten, welche unter Hormonablation bestimmt werden.

Die Werte müssen nicht aufeinanderfolgend sein und müssen auch nicht den aktuellsten Wert enthalten, es müssen aber folgende Bedingungen erfüllt sein:

- Es muss mind. ein Zeitabstand von 14 Tagen zwischen jeder Messung sein, die Werte dürfen nicht älter als ein Jahr sein
- Der letzte PSA Wert muss eine Zunahme von  $\geq 25\%$  des ersten PSA-Wertes der drei Werte, oder eine absolute Zunahme von  $\geq 10$  ng/ml zum Initialwert zeigen
- Der letzte PSA Wert muß  $\geq 1.2$  ng/ml bei Patienten nach radikaler Prostatektomie und  $\geq 5$  ng/ml bei allen anderen Patienten sein.

- Operative Kastration oder bestehende medikamentöse Kastration mit Serum-Testosteronwerten  $\leq 2.4$  nmol/l (70 ng/dl) bei kontinuierlicher Behandlung über acht Wochen
- WHO Performance Status 0 – 1
- Lebenserwartung von mind. 6 Monaten

### **Ausschlusskriterien:**

- Derzeitiger (ab dem Zeitpunkt der schriftlichen Einverständniserklärung) Gebrauch jeglicher Opiate, abgesehen von Opiaten als Bedarfsmedikation für Schmerzen, die nicht direkt mit dem Prostatakarzinom in Verbindung stehen
- Behandlung des primären Prostatakarzinoms (Prostatektomie, Bestrahlungstherapie, Kryotherapie) innerhalb 3 Monaten vor Studienbeginn
- Vorangegangene zytotoxische Chemotherapie (wie Paclitaxel, Docetaxel und Mitoxantrone) zur Behandlung des rezidivierenden Prostatakarzinoms (vorangegangene Estramustintherapie ist erlaubt).  
Vorangegangene Behandlung mittels sog. „Targeted Therapie“ (EGF, EGFR, VEGF und VEGFR) oder Immun-Therapie sind nur erlaubt, wenn sie der Patient im Rahmen einer klinischen Studie erhalten hat.
- Erhalt von intravenösen Bisphosphonaten innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Orale Bisphosphonate zur Vorbeugung und/oder Therapie von Osteoporose ist erlaubt. Die Dosis der oralen Bisphosphonate muß über mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn gleichbleibend sein. Intravenöse Bisphosphonate sind nach Progression erlaubt, die Dosis muss jedoch während der Studie gleichbleibend sein.
- Gebrauch von starken CYP450 Induktoren (wie Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbiton und Johanniskraut) innerhalb 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Dexamethason ist erlaubt falls der Prüfarzt dies für nötig hält, wobei, wenn möglich, eine andere Form der Steroidtherapie benutzt werden soll
- Gebrauch von systemischen Retinoiden innerhalb 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung
- Erhalt von Prüfmedikation im Rahmen einer anderen klinischen Studie bzgl. Antikrebstherapie innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung

- Vorangegangene Therapie mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder Überempfindlichkeit gegenüber Endothelin-Antagonisten in der Familienanamnese.
- Vorhandene oder in der Vorgeschichte dokumentierte Epilepsie, epileptisches Syndrom oder andere Anfallsleiden
- Stadium II, III oder IV der chronischen Herzinsuffizienz (bestimmt durch NYHA Klassifizierung) oder Myokardinfarkt innerhalb 6 Monate vor Beginn der Studie
- QT Intervall-Verlängerung im EKG (korrigiertes QT-Intervall/QTcB >470 msec)
- Weitere bösartige Erkrankungen als das Prostatakarzinom, aktuell oder in der Vorgeschichte, außer ein behandeltes Plattenepithel/Basalzell-Karzinom oder Melanom der Haut innerhalb der letzten 5 Jahre
- Nach Meinung des Prüfarztes jeglicher Nachweis für eine schwere oder unkontrollierte systemische Erkrankung (z.B. derzeit instabile oder dekompensierte respiratorische, cardiale, hepatische oder renale Erkrankung) oder Nachweis von jeglichen anderen signifikanten klinischen Störungen oder Laborbefunden, die eine Studienteilnahme für den Patienten nicht wünschenswert erscheinen lassen
- Hämoglobin < 9 g/dl. Erythropoietin oder Bluttransfusionen als Begleittherapie sind erlaubt
- Serum Bilirubin > 1.5 - fachen Wert der Obergrenze der Normalwerte (ULN). Dies trifft nicht für Patienten mit Gilbert´s Syndrom zu (persistierende oder rezidivierende Hyperbilirubinämie welche überwiegend unkonjugiert ist, bei fehlendem Nachweis einer Hämolyse oder von hepatischen Symptomen) welche bei Befürwortung des behandelnden Arztes eingeschlossen werden können
- Alanin-Aminotransferase (ALAT) oder Aspartat-Aminotransferase (ASAT) > 2.5 – fache Wert der Obergrenze der Normalwerte (ULN)
- Kreatinin Clearance von < 50 ml/Minute, bestimmt durch die Cockcroft-Gault Gleichung oder durch 24-Std. Kreatinin-Clearance
- Patienten, welche bereits randomisiert wurden, können nicht erneut randomisiert werden. Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllen, können einmalig erneut für eine weitere Studienteilnahme in Betracht gezogen werden.
- Beteiligung bei der Planung und Durchführung der Studie (betrifft Mitarbeiter von ICON und AstraZeneca oder Mitarbeiter des Prüfzentrums)