

ZUSAMMENFASSUNG DES PRÜFPLANS - AMENDMENT 2

Studientitel	EINE RANDOMISIERTE, OFFENE, MULTIZENTRISCHE PHASE IV STUDIE ZUR EVALUIERUNG VON PALBOCICLIB UND ENDOKRINER THERAPIE IM VERGLEICH ZU EINER CHEMOTHERAPIE-BASIERTEN BEHANDLUNGSSTRATEGIE BEI PATIENTEN MIT HORMONREZEPTOR-POSITIVEM / HER2-NEGATIVEM, METASTASIERTEM BRUSTKREBS IN DER REAL-WORLD-SITUATION.
Studiencode	GBG 93
EudraCT-Nr.	2016-004482-89
Sponsor	GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
Studienphase	Randomisierte Phase IV Studie mit geringer Intervention.
Hintergrund	<p>Mehrere Richtlinien empfehlen die endokrine Therapie bei der First-Line-Behandlung des Östrogenrezeptor (ER) - positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebs (MBC). Nichtsdestotrotz erhalten etwa 50% der ER-positiven / HER2-negativen Patientinnen mit dieser Erkrankung eine Chemotherapie (CT). Eine retrospektiven Analyse aus fünf Ländern ergab, dass 111 von 355 (31%) Patientinnen eine First-Line-CT erhielten. Nur 7% der Patientinnen bekamen zwei endokrine Therapien.</p> <p>Eine Marktforschung in Frankreich, Deutschland, Spanien und Italien kam im Jahr 2015 zu dem Ergebnis, dass 36% (Italien) bis 47% (Deutschland) der Patientinnen eine First-Line-CT erhielten.</p> <p>Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass MBC-Patientinnen mit einem schnell wachsenden Tumor, mehreren viszerale Metastasen und/oder einer großen Tumorlast am besten für eine CT geeignet sind. Der Hauptgrund für die behandelnden Ärzte in diesen gut entwickelten europäischen Ländern, eine CT als First-Line-Therapie auszuwählen, ist, die Therapie dieser extensiven Erkrankung mit einem schnellen Tumorwachstum durchzuführen und/oder einen Behandlungsplan zu realisieren, der zu einer Verringerung des Tumors führt, die von Patientinnen und Ärzten gewünscht ist.</p> <p>Aktuell gibt es keine prospektiven klinischen Studien, die eine endokrine Therapie vs. CT bei Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Hormonrezeptor (HR) - positiven MBC vergleichen.</p> <p>Eine Meta-Analyse von mehreren randomisierten klinischen Studien zeigte keinen Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens von MBC-Patientinnen, die entweder nur mit CT oder</p>

nur endokrin behandelt wurden. Außerdem zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Überlebensrate nach 12 Monaten (OR 1,03; 95% CI 0,74-1,43) bzw. 24 Monaten (OR 0,92; 95% CI 0,68-1,25). In dieser Cochrane-Analyse wurden insgesamt acht klinische Studien gepoolt. Die Auswertung ergab eine Überlegenheit der CT bezüglich der Ansprechrate. Allerdings zeigten die zwei größten der gepoolten Studien ein gegenteiliges Ergebnis, da es eine sehr hohe Heterogenität bei den Studienpatientinnen gab. Die Studien, die in diese Meta-Analyse aufgenommen wurden, waren relativ alt (veröffentlicht zwischen 1963 und 1995) und hatten nur eine geringe Patientinnenanzahl (median: 70 Patientinnen). Die CT-Behandlungen in diesen Studien waren konventionell, obwohl Taxane nicht verwendet wurden. Die eingesetzten endokrinen Therapien enthielten keine Aromatase-Inhibitoren oder Fulvestrant, die aktuell die meist verwendeten Therapeutika in dieser Indikation sind.

Viele retrospektive Studien und Analysen untersuchten die Relevanz der CT gegenüber der endokrinen First-Line-Therapie bei ER-positivem MBC. Kürzlich konnte bei einer retrospektiven Auswertung von Real-World-Daten gezeigt werden, dass es bei MBC-Patientinnen (Matching von Alter, Tumorphänotyp, Anzahl und Lokalisation der Metastasen) keinen Unterschied bezüglich des klinischen Ansprechens nach CT bzw. Hormontherapie (HT) gab.

Bei einer Auswertung der Real-World-Daten von 482 Patientinnen, die zwischen 2007 und 2009 mit HR-positivem / HER2-negativen MBC diagnostiziert wurden, wurden die initiale systemische Therapie und das nachfolgende klinische Ergebnis untersucht. Die First-Line-CT war mit einem schlechteren klinischen Ausgang im Vergleich zur First-Line-HT verbunden (PFS: 5,3 Monate [95% CI 4,2-6,2] vs. 13,3 Monate [95% CI 11,3-15,5]; OS: 16,1 Monate [95% CI 13,7-19,7] vs. 36,9 Monate [95% CI 30,6-43,9]). Prognostische Faktoren wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Die First-Line-CT-Patientinnen waren signifikant jünger und hatten weniger Komorbiditäten. Außerdem erhielten sie mehrere adjuvante systemische Behandlungen und hatten ein niedrigeres Knochenmetastasen-Risiko als jene Patientinnen, die eine HT bekamen. Die First-Line-CT war nach der Angleichung der prognostischen Faktoren mit einem nicht-signifikanten, geringfügig schlechteren PFS und OS assoziiert.

Eine retrospektive Datenauswertung von 139 postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativen MBC, die entweder mit einer First-Line-CT oder einer First-Line-HT behandelt wurden, zeigte eine Übereinstimmung des OS zwischen beiden Behandlungsgruppen. Das mediane Gesamtüberleben war 35,5 Monate (95% CI 22,7-41,2 Monate) bei den Patientinnen mit First-Line-HT und 22,2 Monate (95% CI 13,6-25,9 Monate) bei Patientinnen mit

	<p>First-Line-CT ($p=0,021$). Nach Angleichung der Baseline-Charakteristika ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>Zwischenzeitlich sind mit mTOR- und Cyclin-abhängigen-Kinase 4 und 6 (CDK4/6)-Inhibitoren neue Behandlungsoptionen für die Kombination mit HT entwickelt worden.</p> <p>Die Dysregulation des Zellzyklus ist eine der wichtigsten Tumorcharakteristika. Cyclin-abhängige-Kinasen sind eine große Familie innerhalb der Serin-Threonin-Kinasen, die eine Schlüsselrolle bei der Regulation des Zellzyklus einnehmen. Nachdem sie von ihren katalytischen Partnern (Cycline) aktiviert wurden, fördern sie die Zellentwicklung sowohl von normalen als auch malignen Zellen. Die Cyclin-abhängige-Kinasen 4 und 6 und ihre D-Typ-Cyclin-Partner regeln den Übergang von der G1- zur S-Phase innerhalb des Zellzyklus, indem sie das Retinoblastoma-Protein phosphorylieren.</p> <p>Präklinische Daten belegen einen synergistischen und wachstumshemmenden Effekt von CDK4/6-Inhibitoren zusammen mit anti-Östrogen-wirkenden Substanzen in HR-positiven Brustkrebszellen. Palbociclib, ein oraler Small-molecule-CDK4/6-Inhibitor, konnte in Kombination mit Letrozol im Rahmen einer Phase II-Studie (PALOMA-1) das progressionsfreie Überleben bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativen MBC signifikant verlängern (10,2 vs. 20,2 Monaten). Die Therapie war gut verträglich. Die unerwünschten Ereignisse waren meistens Grad 1-2. Lediglich Neutropenien traten auch mit Grad 3 auf. Die nachfolgende PALOMA-2 Studie bestätigte die Wirksamkeit durch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (14,5 vs. 24,8 Monate [HR 0,58; 95% CI 0,46-0,72], $p<0,00001$).</p> <p>Die PALOMA-3-Studie zeigte ebenfalls eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit Fulvestrant plus Palbociclib im Vergleich zu einer Fulvestrant-Monotherapie. Die PFS-Analyse nach einem medianen Follow-up von 8,9 Monaten zeigte eine Verlängerung von 4,6 (3.5-5.6) auf 9,5 Monate (95% CI 9.2-11.0). 108 Patientinnen wurden mit einer First-Line-Therapie behandelt. Das mediane PFS in den Behandlungsarmen mit Palbociclib und Placebo betrug 9.5 und 5.6 Monate respektive (HR 0.5).</p> <p>Palbociclib und andere CDK4/6-Inhibitoren werden aktuell in verschiedenen Erkrankungssituationen untersucht, u.a. auch in Phase-III Studien beim metastasierten Brustkrebs.</p> <p>Die Phase-II Studie FIRST zeigte ein verbessertes PFS nach der Behandlung mit Fulvestrant (500 mg) im Vergleich zur Behandlung mit Anastrozol von 23.4 Monaten vs. 13.1 Monaten,</p>
--	--

	<p>die außerdem zu einem verlängerten Gesamtüberleben von 54,1 Monaten vs. 48,4 Monaten führte. Damit kann postuliert werden, dass Fulvestrant eine weitere Option zu Aromatase-Inhibitoren und Tamoxifen ist. Die konfirmatorische, doppel-blinde, placebo-kontrollierte randomisierte Phase-III Studie FALCON zeigte außerdem eine wesentliche Verlängerung des PFS nach einer Behandlung mit Fulvestrant (500 mg) im Vergleich zur Behandlung mit Aromatase-Inhibitoren bei first-line unbehandeltem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs.</p> <p>Die neue internationale, randomisierte Phase-III-Studie (PEARL) zeigte, dass die Kombination von Palbociclib mit Exemestan oder Fulvestrant nicht besser als Capecitabin war, um das Fortschreiten zu verzögern oder klinische Reaktionen hervorzurufen.</p> <p>Die Schlussfolgerung der Phase-II-Young-Pearl-Studie war, dass Palbociclib mit Exemestan und OFS bei mit Tamoxifen vorbehandelten prämenopausalen Patienten mit HR + / HER2-MBC aktiv ist.</p> <p>Basierend auf den o.g. präklinischen und klinischen Daten und dem Ziel, eine klinische Studie mit hoher Relevanz für die klinische Praxis durchzuführen, ist die PADMA Studie eine pragmatische, patientenorientierte, randomisierte Studie mit geringer Intervention.</p> <p>Die PADMA Studie wird zwei in der Praxis übliche Behandlungsstrategien vergleichen: die Kombination von Palbociclib mit einer endokrinen Therapie vs. eine geplante chemotherapeutische Behandlungsstrategie mit oder ohne endokriner Erhaltungstherapie bis zum Therapieversagen.</p>
<p>Rationale</p>	<p>Die endokrine Therapie ist die empfohlene First-Line-Therapie für ER-positive, HER2-negative MBC-Patientinnen mit Ausnahme jener Patientinnen mit einer schnell progredienten, lebensbedrohlichen Erkrankung (viszerale Krise).</p> <p>Mit den neuen CDK4/6-Inhibitoren zusätzlich entweder zu Fulvestrant oder Aromatase-Inhibitoren ändert sich die Behandlungssituation rasant. Jedoch sind die Daten der ET-Monotherapie vs. CT noch gering und wenig überzeugend. Da Palbociclib die Wirkung der ET-Monotherapie um 50% erhöht, wird postuliert, dass Palbociclib plus ET gegenüber der Mono-CT der ärztlichen Wahl mit oder ohne anschließender endokriner Erhaltungstherapie bis zum Therapieversagen überlegen ist.</p> <p>Aufgrund enger Ein- und Ausschlusskriterien sowie einer begrenzten Anzahl von Behandlungsoptionen und streng vorgegebenen Monitoring-Intervallen finden die meisten klinischen Studien in einer „künstlichen Umgebung“ statt, die häufig realitätsfern ist. Deshalb soll die PADMA Studie als</p>

	<p>realitätsnah und mit einer geringen Anzahl von Interventionen durchgeführt werden.</p> <p>Das Studienziel der PADMA Studie ist es zu zeigen, dass Palbociclib plus ET zu einer wesentlichen Verlängerung der Time-to-Treatment Failure (TTF) im Vergleich zur CT (Mono-CT mit oder ohne endokriner Erhaltungstherapie) führt.</p> <p>Außerdem wird angenommen, dass die von den Patientinnen selbst berichteten Ergebnisse (Patient-reported Outcome, PRO) mittels der FACT-B Fragebögen und weitere innovative Endpunkte bezüglich ihres Gesundheitszustandes und der Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen im Palbociclib-Arm gegenüber dem Vergleichsarm verbessert sind.</p> <p>In der Real-World-Situation bekommt die Mehrheit der MBC-Patientinnen eine Chemotherapie, um ein schnelles Ansprechen zu erzielen. Dies geschieht, obwohl bisher keine Daten vorliegen, dass eine schnelles Ansprechen zu einem Vorteil bei den Patientinnen führt (z.B. Verlängerung der TTF). Deshalb ist eine Analyse bei Monat 3 geplant, um die Korrelation zwischen Ansprechen und Patientenvorteil (anhand der TTF) zu ermitteln.</p>
Primäre Zielsetzung	<p>Vergleich der Dauer bis zum Behandlungsversagen (Time-to-Treatment Failure, TTF) bei Patienten, die entweder eine vordefinierte Chemotherapie oder Palbociclib und endokrine Therapie erhalten haben.</p>
Sekundäre Zielsetzungen	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zwischen den beiden Behandlungsarmen. • Vergleich der Dauer bis zur nächstfolgenden Behandlung (TFST) zwischen den beiden Behandlungsarmen. • Vergleich der Dauer bis zur nächstfolgenden Chemotherapie (TFSCT) zwischen den beiden Behandlungsarmen. • Vergleich der Dauer bis zur zweiten nachfolgenden Behandlung (TSST) zwischen den beiden Behandlungsarmen. • Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Behandlungsarmen. • Vergleich des Gesundheitszustandes und der Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen zwischen den beiden Behandlungsarmen anhand des Daily Monitoring Treatment Impact (DMTI), Quality-of-Life (QoL) - Daten und Beeinträchtigungen durch Nebenwirkungen sowie der Anzahl und Dauer von Anrufen und Patientenbesuchen an der Prüf stelle. • Vergleich der von den Patienten selbst berichteten Ergebnisse (PRO) anhand der Daten des FACT-B Fragebogens zwischen den beiden Behandlungsarmen. • Vergleich der Dauer bis zur Verschlechterung der Erkrankung (Trial Outcome Index Physisch-Funktional-Brust, TOI-PFB / nach

	<p>FACT-B) zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit zwischen den beiden Behandlungsarmen. • Vergleich der Compliance zwischen den beiden Behandlungsarmen.
Exploratorische Zielsetzungen	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Dauer bis zum Therapieansprechen nach Beurteilung des Prüfarztes zwischen den beiden Behandlungsarmen. • Vergleich der Dauer der nächstfolgenden Behandlung (DFST) zwischen den beiden Behandlungsarmen. • Ermittlung der Korrelation zwischen dem Therapieansprechen der Patienten anhand der Beurteilung durch den Prüfarzt und dem Patientenvorteil drei Monate nach Randomisation der Patientinnen.
Translationalen Zielsetzungen	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung von Biomarkern (z.B. Cyclin, RB-, p27-, p16, CCNE1 Expression) in FFPE-Proben aus dem metastasierten Gewebe als prädiktive Faktoren der CDK-Inhibition. • Untersuchung der ctDNA zu Therapiebeginn, während der Therapie und am Therapieende. • Untersuchung der Korrelation neuer exploratorischer Biomarker mit dem klinischen Ansprechen sowie spezifischer Mutationen zu Studienstart.
Studiendesign und Behandlung	<p>Die PADMA Studie ist eine prospektive, randomisierte, offene, multizentrische, kontrollierte Phase IV-Studie mit geringer Intervention, um zu prüfen, ob die First-Line-Therapie Palbociclib mit einer endokrinen Behandlung besser ist als eine CT-Monotherapie mit oder ohne endokriner Erhaltungstherapie (nach Entscheidung des Prüfarztes) bei MBC-Patientinnen. Die Patientinnen werden im Verhältnis 1:1 in den Palbociclib-Arm oder in den CT-Arm mit oder ohne endokriner Erhaltungstherapie randomisiert.</p> <p>Die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisation sind folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormonresistenz (Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Ende der adjuvanten endokrinen Therapie) vs. Hormonsensitivität (Rezidiv nach 12 Monaten nach Ende der endokrinen Therapie oder <i>de novo</i> metastasierter Hormonrezeptor-positiver / HER2-negativer Brustkrebs). • Symptomatisch vs. asymptomatisch (nach prüfärztlicher Beurteilung). <p>In beiden Behandlungsarmen wird die Behandlung bis zur Progression, inakzeptabler Toxizität, bis zur Rücknahme der Einwilligungserklärung durch die Patientin oder bis zur Änderung des ursprünglichen Behandlungsplanes (entweder geplante ca. 6 CT-Zyklen gefolgt von endokriner Erhaltungstherapie oder CT bis</p>

	zur Progression) durchgeführt.
Einschlusskriterien	<p>Patienten sind geeignet für die Studie, wenn sie die folgenden Einschlusskriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die schriftliche Einwilligungserklärung muss vor dem Beginn sämtlicher Prüfplan-spezifischer Prozeduren vorliegen. Die Einwilligungserklärung beinhaltet die Bereitschaft der Patientin, die Studienbehandlung sowie die Nachsorge-Zeit (Follow-up) durchführen zu lassen. Außerdem muss die Bereitschaft und Fähigkeit der Patientin gegeben sein, Daten mit einem tragbaren Gerät und einem studienspezifischen Mobiltelefon gemäß lokaler regulatorischer Vorgaben zu erheben. 2. Weibliche oder männliche Patienten. 3. Alter \geq 18 Jahre. 4. Metastasierter, invasiver, Hormonrezeptor-positiver / HER2-negativer Brustkrebs (histologisch bestätigt). 5. Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung für eine Mono-Chemotherapie geeignet sind, die entweder eine europäische Zulassung in dieser Indikation hat und/oder deren Anwendung durch Richtlinien für die Behandlung von metastasiertem Brustkrebs aufgrund der gezeigten Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Konstellation angezeigt ist. 6. Symptomatischer oder asymptomatischer metastasierter Brustkrebs. 7. Rückentwicklung aller akut toxischen Effekte aus vorhergehenden Anti-Krebs-Therapien oder chirurgischen Eingriffen zu Grad \leq 1 gemäß NCI CTCAE Version 4.0. Alopezie oder andere Effekte, die nach Beurteilung des Prüfarztes kein Sicherheitsrisiko für die Patienten darstellen, sind davon ausgenommen. 8. Lebenserwartung > 6 Monate. 9. Für weibliche Patientinnen: entweder A) nicht gebärfähig (postmenopausaler oder post-hysterektomischer Zustand) oder B) gebärfähig mit negativem Serum oder Urin-Schwangerschaftstest (in diesem Falle muss die Patientin eine hoch-effektive nicht-hormonelle Verhütungsmethode anwenden).
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Indikation nur für multiple Chemotherapie oder nur für endokrine Therapie allein oder Bevacizumab. 2. Asymptomatische Knochen-Oligometastasen als einzige metastasierte Stellen. 3. Unkontrollierte/unbehandelte Läsionen im zentralen Nervensystem. 4. Patienten, die bereits eine Behandlung des metastasierten

	<p>bzw. rezidivierenden Brustkrebs erhalten haben.</p> <p>5. Unzureichende Organfunktion vor Randomisation nach prüfärztlicher Beurteilung.</p> <p>6. Einnahme von Produkten, die Johanniskraut enthalten, innerhalb von sieben Tagen vor der Randomisation und/oder Therapie während der Behandlungsphase indiziert.</p> <p>7. Bekannte schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen gegen Wirk- oder Hilfsstoffe, die Palbociclib bzw. der geplanten Chemotherapie oder der geplanten endokrinen Therapie ähneln.</p> <p>8. Bestehende Gegenanzeigen gegen die Verabreichung von Palbociclib bzw. der geplanten Chemotherapie oder der geplanten endokrinen Therapie.</p> <p>9. Patienten mit hereditärer Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption.</p> <p>10. Weibliche Patienten, die schwanger sind bzw. stillen oder während der Studie bzw. sechs Monate nach Behandlungsende schwanger werden möchten. Männliche Patienten, die während der Studie bzw. sechs Monate nach Behandlungsende ein Kind zeugen möchten.</p>
Prüfmedikationen und Verabreichungsform	<p>Palbociclib 125 mg / 100 mg / 75 mg Hartkapsel Tag 1-21 q28.</p> <p>Chemotherapie Monotherapie nach ärztlicher Wahl (Capecitabin, Epirubicin, Paclitaxel, Vinorelbin i.v.), die entweder zugelassen ist oder deren Anwendung durch Richtlinien für die Behandlung von MBC befürwortet wird (bei geprüfter Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Konstellation).</p> <p>Endokrine Therapie <i>In Kombination mit Palbociclib</i> Aromatase-Inhibitoren (Exemestan oder Letrozol) oder Fulvestrant gemäß der lokalen Zulassung. <i>Als Erhaltungstherapie nach der Chemotherapie</i> Tamoxifen, Aromatase-Inhibitoren (Exemestan oder Letrozol) oder Fulvestrant gemäß der lokalen Zulassung.</p>
Primärer Endpunkt	Dauer bis zum Behandlungsversagen (TTF) definiert als die Dauer von Randomisation bis zum Behandlungsabbruch aufgrund von Progression, Toxizität, Patientenpräferenz oder Tod.
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben. Definiert als die Zeit von der Randomisation bis zur ersten Progression (nach prüfärztlicher Beurteilung) oder bis zum Tod, je nachdem was als erstes eintritt. • Dauer bis zur ersten Folgebehandlung (TFST). Definiert als die Zeit von der Randomisation bis zur ersten Folgebehandlung einer Krebserkrankung oder bis zum Tod.

	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer bis zur nächsten Chemotherapie (TFSCT). Definiert als die Zeit von der Randomisation bis zum Beginn der nächsten Chemotherapie einer Krebserkrankung oder bis zum Tod. • Zeit bis zur zweiten Folgebehandlung (TSST). Definiert als die Zeit von der Randomisation bis zum Beginn der zweiten Folgebehandlung oder bis zum Tod. • Gesamtüberleben. Definiert als die Zeit von der Randomisation bis zum Tod (unbeachtet der Ursache). • Sicherheit und Verträglichkeit, beurteilt nach den NCI CTCAE Kriterien Version 4.0. • Behandlungcompliance. Definiert als Dosisreduktion, Behandlungsverschiebung oder vollständiger Behandlungsabbruch. Gründe für Behandlungsabbrüche schließen Aspekte der Wirksamkeit (z.B. Abbruch wegen Rezidiv), der Sicherheit (z.B. Abbruch wegen unerwünschter Nebenwirkungen) und der Compliance (z.B. Abbruch wegen Rücknahme der Patienteneinwilligung) ein. • Beurteilung der Brustkrebs-bezogenen Lebensqualität durch die Patienten (PRO). • Dauer bis zur Verschlechterung (Time-to-Deterioration TTD) gemäß der TOI-PFB (FACT-B) Kriterien. Definiert als eine Erhöhung gegenüber dem Basiswert um mindestens 5 Punkte. • Zufriedenheit mit Lebensqualität und Ausmaß der Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen. Gemessen mittels zweier täglicher Fragen (vom FACT abgeleitet) auf einer 5-Punkte-Skala für das Ausmaß der Zustimmung. • Anzahl und Dauer der Telefonanrufe und der Patientenbesuche an der Prüf stelle.
Exploratorische Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer bis zum Therapieansprechen. Definiert als die Zeit von der Randomisation in die Erstlinien-Behandlung für MBC bis zum Therapieansprechen nach Beurteilung des Prüfarztes (Ansprechen, Nicht-Ansprechen, nicht evaluierbar). • Dauer der ersten Folgebehandlung (DFST). Definiert als die Zeit von Beginn bis zum Therapieabbruch der ersten Folgebehandlung. • Zusammenhang zwischen Ansprechen und Zeit bis zum Behandlungsversagen.
Translationale Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Korrelation zwischen den exploratorischen Biomarker zum Zeitpunkt der Endpunktereignis (z.B. PFS und OS). • Korrelation zwischen der ESR1-Mutation und der Wirksamkeit der endokrinen Therapie Aromatase-Inhibitor vs. Nicht-Aromatase-Inhibitor und endokrin-basierte Therapie vs. Chemotherapie. • Vordefinierte und weitere exploratorische Analysen werden durchgeführt, um mögliche Korrelationen zwischen Biomarkern

	<p>und Wirkstoffaktivitäten zu identifizieren. Dabei ist es das Ziel, neue prädiktive Parameter zu identifizieren.</p>
<p>Berechnung der Fallzahl</p>	<p>Die Fallzahl für diese Studie wurde für die Analyse des primären Endpunktes berechnet und setzt folgendes voraus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zeit bis zur TTF folgt einer exponentiellen Verteilung. • Das mediane TTF für Patienten, die mit Chemotherapie behandelt werden wird auf 10 Monate geschätzt. • Durch die Behandlung mit Palbociclib zusammen mit endokriner Behandlung wird das Risiko um 33% vermindert (Hazard Ratio [HR] 0,667) oder das mediane TTF wird um 50% auf 15 Monaten erhöht. <p>Es werden 110 Ereignisse benötigt, um mit einer Power von 80% eine HR von 0,667 zugunsten von Palbociclib plus endokriner Therapie unter Verwendung eines zweiseitigen log-rank Test auf einem Signifikanzniveau von 0.2 zu entdecken.</p> <p>Unter der Annahme einer Drop-Out-Rate von insgesamt 10% und einer nicht-einheitlichen Rekrutierungsrate von maximal 4 Patienten im Monat sollen insgesamt 150 Patienten randomisiert werden. Die gesamte Rekrutierungszeit wird auf 48 Monate geschätzt, gefolgt von einer Follow-up von ca. 12 Monaten nach der Randomisation der letzten Patientin.</p> <p>In der finalen Analyse wird eine geschlossene Testprozedur angewendet, bei der zuerst die Überlegenheit von Palbociclib und endokriner Therapie getestet wird. Wenn eine Überlegenheit nicht bewiesen werden kann, kann gemäß der CPMP/EWP/482/99 (EMA, 2000) die Zielsetzung auf Nicht-Unterlegenheit herabgestuft werden, wenn die Nicht-Unterlegenheitsgrenze vordefiniert ist. Der Palbociclib- plus ET-Arm wird als nicht unterlegen gegenüber dem Chemotherapie-Arm betrachtet, wenn das 95% CI der HR vollständig unter 1,176 liegt (entsprechend eines medianen TTF von 10 Monaten in der vorgewählten Therapie und eines von 8,5 Monaten im Palbociclib plus ET-Arm).</p>
<p>Statistische Methoden</p>	<p>Für alle in die Studie randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmediation erhalten haben, wird eine modifizierte Intention-to-Treat-Analyse durchgeführt.</p> <p>Primäre Wirksamkeitsanalyse</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Dauer bis zum Therapieversagen (TTF), definiert als die Zeit von der Randomisation bis zum Behandlungsabbruch wegen Progression, Toxizität, Patientenpräferenz oder Tod.</p> <p>Definitionen von Behandlungsversagen</p> <p>Folgende Fälle sind nicht als Behandlungsversagen zu betrachten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie-Arm <ul style="list-style-type: none"> ◦ Verlängerung der CT-Behandlung jenseits des

	<p>ursprünglichen Behandlungsplans bei guter Verträglichkeit, oder wenn der Prüfarzt dies als die beste Behandlungsoption für die Patienten betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung der endokrinen Behandlung innerhalb der Klasse der Aromatase-Inhibitoren. ● Palbociclib plus ET-Arm <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung der endokrinen Therapie innerhalb der Klasse der Aromatase-Inhibitoren. <p>Folgende Fälle sind als Behandlungsversagen zu betrachten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vorzeitiger Abbruch eines der Behandlungsarme wegen Progression, Toxizität, Patientenpräferenz oder Tod. ● Wechsel vom Palbociclib plus ET-Arm zum CT-Arm und umgekehrt unbeachtet der Ursache. ● „Verlust“ der Patientin während der Behandlung (z.B. Patientin kommt nicht zu einer geplanten Visite oder sie kann nicht erreicht werden). ● Chemotherapie-Arm <ul style="list-style-type: none"> ○ Wechsel von einer Mono-Chemotherapie in eine andere (da dadurch eine Änderung in der Wirkung auf den Tumor erfolgt). ○ Änderung der endokrinen Erhaltungstherapie von einer Klasse in die andere (da dadurch eine Änderung in der Wirkung auf den Tumor erfolgt. Klassen sind: Aromatase-Inhibitoren (AI), Fulvestrant +/- GnRH-Analogon und Tamoxifen). ● Anwendung von anderen nicht erlaubten Krebstherapeutika (einschließlich einer Poly-Chemotherapie). ● Radiotherapeutische Behandlung, die vor Behandlungsbeginn nicht indiziert war, oder von MBC-indiziertem chirurgischem Eingriff. <p>Das primäre Ziel ist der Vergleich der TTF von Patientinnen, die in Chemotherapie-Arm randomisiert wurden, mit denen, die in den Palbociclib plus ET-Arm randomisiert wurden.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse für TTF ist der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der ITT-Population durch einen zweiseitigen Log-rank Test auf einem gesamten Signifikanzniveau von 0.2.</p> <p>Hypothesentestung</p> <p>Wenn hCT die HR im Chemotherapie-Arm und hPalboET die HR im Palbociclib + ET-Arm sind, werden die Null- und Alternativ-Hypothese wie folgt formuliert:</p> <p>H0: hCT = hPalboET es existiert kein Behandlungsunterschied in den HRs.</p> <p>H1: hCT ≠ hPalboET es existiert ein Behandlungsunterschied in den HRs.</p> <p>Die Null-Hypothese wird durch einen zweiseitigen Log-rank Test</p>
--	---

getestet. Zusätzlich werden TTF-Kurven für jede Behandlungsgruppe mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die mediane Ereigniszeit und das dazugehörige zweiseitige 95% Konfidenzintervall (CI) wird für TTF angegeben.

In der finalen Analyse wird eine geschlossene Testprozedur angewendet, bei der zuerst die Überlegenheit von Palbociclib und endokriner Therapie getestet wird. Wenn eine Überlegenheit nicht bewiesen werden kann, kann gemäß der CPMP/EWP/482/99 (EMA, 2000) die Zielsetzung auf Nicht-Unterlegenheit heruntergestuft werden, wenn die Nicht-Unterlegenheitsgrenze vordefiniert ist. Der Palbociclib plus ET-Arm wird als nicht unterlegen gegenüber dem Chemotherapie-Arm betrachtet, wenn das 95% CI der HR vollständig unter 1,176 liegt (entsprechend eines medianen TTF von 10 Monaten in der vorgewählten Therapie und eines von 8,5 Monaten in der Palbociclib plus ET-Arm).

Sekundäre Wirksamkeitsanalyse

Ereigniszeitkurven werden mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und durch einen zweiseitigen Log-Rank-Test zwischen den zwei Behandlungsarmen verglichen.

Die finale OS-Analyse wird bei Monat 36 nach der Randomisation der ersten Patientin durchgeführt.

Univariate und multivariate Cox-Proportionale Risikomodelle werden verwendet, um die HR nach dem Stratifizierungsfaktoren und gemäß der oben genannten Covariaten zu adjustieren.

Subgruppeanalysen werden für die Gruppen, die gemäß der Stratifizierungsfaktor gebildet werden, mit derselben Methode wie für den primären Endpunkt durchgeführt. Das Signifikanzniveau wird für alle Tests auf ein zweiseitiges $\alpha = 0.2$ festgelegt. Es werden keine Anpassungen für das multiple Testproblem vorgenommen.

Sicherheit und Compliance

Sicherheit, Verträglichkeit und Behandlungscompliance. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen, deren Behandlung reduziert, verschoben oder endgültig abgebrochen wurde, wird pro Behandlungsarm zusammengefasst. Die Gründe für die Dosisanpassung, die Verschiebung oder den vorzeitigen Abbruch werden nach dem Hauptgrund in Häufigkeitstabellen zusammengefasst. Die Behandlungsarme werden mittels Fisher-Tests hinsichtlich des Auftretens aller unerwünschten Nebenwirkungen (AE) (Grad 1 bis 5), der AEs mit niedrigem Grad (Grad 1 bis 2) und der AEs mit höherem Grad (Grad 3-5) verglichen. Es werden keine Anpassungen für das multiple Testproblem vorgenommen.

PRO-Analyse

- Für jede Behandlungsgruppe und für jeden Zeitpunkt wird sowohl die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen

zusammengefasst, die diese ausgefüllt haben als auch die Gründe für das Nichtkomplettieren. Die Instrumente werden als vollständig betrachtet, wenn mindestens ein Punkt vom Patienten beantwortet wurde.

- Für jede FACT-B Skala werden die Ergebnisse mit deskriptiver Statistik für jede Behandlungsgruppe und für jeden Zeitpunkt zusammengefasst. Sowohl Beobachtungswerte als auch Änderungswerte im Vergleich zur Baseline werden innerhalb der Gruppe und zwischen den Gruppen dargestellt.
- Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) wird für die Skala TOI-PFB (FACT-B) mit der Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Für TOI-PFB wird eine Änderung von 5 Punkten gegenüber der Baseline als klinisch signifikant bewertet und als Verschlechterung definiert. Ein zweiseitiger Wald-Test wird für den Vergleich der TTD in den zwei Armen angewendet. Die TTD für jeden Behandlungsarm wird mittels Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst und graphisch dargestellt. Das Cox-proportionale Risikomodell wird bei der Berechnung der HR und des entsprechenden 95% CI angewendet.

Analyse der Nutzung der Gesundheitseinrichtungen und des Patienten-Wohlergehen (DMTI)

Zwei tägliche Fragen zur Belastung durch Nebenwirkungen und zur Lebensqualität, die vom FACT abgeleitet sind, werden für jede Behandlungsgruppe und jede Woche durch deskriptive Statistik zusammengefasst. Dies wird durch die beobachteten Werte und durch die Änderungen gegenüber der Baseline erfolgen, dabei werden die Unterschiede zwischen den Gruppen und innerhalb der Gruppe dargestellt. Für jede Fragestellung wird der statistische Vergleich zwischen den beiden Gruppen auf der Basis einer Langzeitbeobachtung mit wiederholten Messungen mit einem Mixed-Effects-Model durchgeführt. Es werden keine Anpassungen für das multiple Testproblem vorgenommen. Die Messungen der ersten drei Tage jedes Zyklus werden benutzt, um den Durchschnitt pro Item zu ermitteln. Für die beiden Fragen wird eine Änderung von 0,2 auf 0,3 gegenüber der Baseline als klinisch bedeutsam angenommen.

Abgeleitete Endpunkte im Bezug auf die Nutzung der Gesundheitseinrichtung (Anrufe am Prüfzentrum, ambulante Visiten am Prüfzentrum, Hospitalisierungen) werden pro Patient pro Monat normalisiert und mittels deskriptiver Statistik (Durchschnitt, Mediane, Standard Deviation, niedrigster Wert und höchster Wert) für jeden Behandlungsarm und jeden Zeitpunkt zusammengefasst.

Das wird auf der Basis der beobachteten Werte und der Änderungen gegenüber der Baseline erfolgen, wobei sowohl die Unterschiede zwischen den Gruppen als auch innerhalb der

	<p>Gruppe dargestellt werden.</p> <p>Für jeden Endpunkt wird der statistische Vergleich zwischen den beiden Gruppen auf der Basis einer Langzeitbeobachtung mit wiederholten Messungen mit einem Mixed-Effects-Model durchgeführt. Für die Endpunkte der Nutzung der Gesundheitseinrichtungen wird eine Poisson-Verteilung oder eine negative Binomialverteilung auf der Basis von vorbestimmten Modellanpassungskriterien gewählt. Es werden keine Anpassungen für das multiple Testproblem vorgenommen.</p> <p>Analysis der exploratorischen Endpunkte</p> <p>Die Analyse der Dauer bis zum Ansprechen wird in ähnlicher Weise wie bei den sekundären Endpunkten durchgeführt. Die Zielsetzung der Analyse ist explorativer und deskriptiver Natur.</p> <p>DFST und der Zusammenhang zwischen Ansprechen (komplettes Ansprechen oder partielles Ansprechen vs. stabiler Krankheitsverlauf) und TTF wird so ausgewertet, dass der Immortal Time Bias kontrolliert wird. Details dazu werden im statistischen Analyseplan gegeben.</p>
Stratifizierungsfaktoren	<p>Die Randomisierung wird anhand folgender Stratifizierungsfaktoren mittels Block-Randomisierung durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormonresistent (Rezidiv innerhalb 12 Monaten nach dem Ende der adjuvanten ET und noch keine Behandlung der Metastasen) versus hormonsensitiv (Rezidiv nach mehr als 12 Monaten nach Ende der ET oder <i>de novo</i> HR-positive / HER2-negative Brustkrebsmetastasen). • Symptomatisch (nach Ermessen des Prüfarztes) gegen asymptomatisch (nach Ermessen des Prüfarztes).
Anzahl der Prüfzentren	Die Studie wird voraussichtlich in insgesamt 50-80 Zentren in Deutschland und weiteren Ländern durchgeführt.
Rekrutierungsdauer	Ca. 48 Monate (Q-I 2018 – Q-I 2022)
Studiendauer	Ca. 60 Monate
Follow-Up-Dauer	12 Monate nach LPI

Abbildung 1: Studiendesign

