

Zusammenfassung des Prüfplans

EudraCT-Nr. 2017-003667-35

Studientitel	Antihormonelle Erhaltungstherapie nach First-Line-Chemotherapie mit dem CDK4/6-Inhibitor Ribociclib bei Hormonrezeptor- positivem / HER2- negativem, metastasiertem Brustkrebs: Eine Phase-II-Studie
Studiencode	GBG 97
EudraCT Number	2017-003667-35
Sponsor	GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
Entwicklungsphase	Phase II
Hintergrund	<p>Die Dysregulation des Zellzyklus ist eines der Kennzeichen von Krebs. Die Cyclin-abhängigen Kinasen sind Serin/Threonin-Kinasen, die eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des Zellzyklus spielen. Sobald sie durch ihre katalytischen Partner (Cycline) aktiviert werden, fördern sie in normalen wie in malignen Zellen die Progression im Zellzyklus. Durch Phosphorylierung des Retinoblastom (Rb)-Proteins kontrollieren die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK 4/6) gemeinsam mit ihrem Partner Cyclin (Cyclin D) den Übergang von der G1- zur S-Phase des Zellzyklus.</p> <p>Präklinisch zeigte sich bei Hormonrezeptor (HR) positiven Brustkrebszelllinien eine starke Evidenz für eine synergistische Hemmung des Wachstums durch die Kombination von CDK4/6-Inhibitoren mit Antiöstrogenen. Palbociclib ist ein oraler CDK4/6 Inhibitor (small molecule). Durch Hinzugabe von Palbociclib zu Letrozol konnte das progressionsfreie Überleben (PFS) bei postmenopausalen Frauen mit metastasierendem HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs signifikant verlängert werden: in einer randomisierten Phase-II-Studie von 10,2 auf 20,2 Monaten und in der anschließenden Phase-III-Studie von 14,5 auf 24,8 Monate; Hazard Ratio (HR) 0,58. Die Behandlung war gut verträglich; die meisten unerwünschten Ereignisse waren mit Ausnahme der Grad 3 Neutropenie von Grad 1-2. Febrile Neutropenien hingegen waren aber selten.</p> <p>Ribociclib ist ein weiterer CDK4/6-Inhibitor, welcher derzeit neben metastasiertem Brustkrebs bei verschiedenen malignen Erkrankungen in unterschiedlichen Krankheitsstadien getestet wird bzw. wurde. In der MONALEESA-2, einer Phase-III-Studie, zeigte sich eine signifikante Verbesserung des PFS (25,3 vs 16,0 Monate, HR = 0,57), wenn Ribociclib zusammen mit Letrozol bei First-Line-metastasiertem Brustkrebs gegeben wird.</p> <p>Obwohl die Leitlinien empfehlen, die endokrine Therapie als erste Option</p>

	<p>bei HR-positivem/HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs zu verwenden, erhalten etwa 30% der Patientinnen eine Chemotherapie. Zurzeit gibt es keine Hinweise über die optimale Dauer der First-Line-Chemotherapie bei metastasierendem Brustkrebs.</p> <p>Obwohl eine Metaanalyse von 11 randomisierten Studien gezeigt hat, dass eine längere Therapiedauer mit einem längeren PFS und einem längeren Gesamtüberleben (OS) einhergeht, wird die Dauer der Chemotherapie in der Regel durch Toxizitäten und Präferenzen der Ärzte bzw. Patienten bestimmt. Dies führt zu Behandlungsperioden von weniger als 6 Monaten. Erhaltungstherapien sind nicht nur bei Brust-, sondern auch bei Lungen- und Darmkrebs sowie bei Lymphomen und Myelomen eine Standardbehandlung.</p> <p>Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Patientinnen, die nach einer First-Line-Therapie, bestehend aus einem Taxan und Bevacizumab, mit Capecitabin und Bevacizumab behandelt wurden, ein längeres OS bzw. PFS aufweisen als Patientinnen, die mit Bevacizumab allein behandelt wurden.</p> <p>Obwohl prospektive Daten fehlen, sind endokrine Erhaltungstherapien in der alltäglichen klinischen Praxis ebenfalls eine akzeptierte Behandlungsstrategie. Allerdings wurden vor kurzem Daten präsentiert, die zeigen, dass die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Exemestan bei besserer Verträglichkeit genauso effektiv wie eine verlängerte Therapie mit Paclitaxel und Bevacizumab ist.</p>
Rationale	<p>Obwohl eine First-Line-Chemotherapie bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Krebs wirksam ist, beträgt das PFS in der Regel nur etwa 6-8 Monate; Second- und Thirdline-Behandlungen sind weit weniger effektiv. Gut verträgliche Erhaltungstherapien mit dem Potenzial, das PFS oder gar das OS zu verlängern, sind dringend erforderlich. Diese Studie untersucht die Auswirkungen der Zugabe des CDK4/6-Inhibitors Ribociclib zu einer antihormonellen Erhaltungstherapie nach Wahl des Arztes.</p>
Primäres Ziel	<p>Auswertung des Einflusses einer antihormonellen Erhaltungstherapie nach First-Line-Chemotherapie nach Wahl des Arztes (z. B. Taxan, Capecitabine, Vinorelbin, Anthracyclin) mit CDK4/6-Inhibitor Ribociclib auf das mediane progressionsfreie Überleben mit einem Konfidenzintervall (CI) von 95%.</p>
Sekundäre Ziele	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des medianen Gesamtüberlebens mit 95% CI • Beschreibung von Sicherheit, Compliance und Klinischer Benefit Rate (CBR). •
Tertiäre Ziele	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation von Biomarkern (z. B. Cyclin, RB-, p27-, p16-Expression) im FFPE, Blut und im Metastasengewebe, welche die Wirkung einer CDK-Hemmung sowie einer endokrinen Therapie vorhersagen könnten • Evaluation der Rolle von Mutationen, z.B. <i>PIK3CA</i>; <i>ESR1</i> anhand von ctDNA
Studiendesign und	<p>Dies ist eine multizentrische, prospektive, offene Phase-II-Studie, die eine</p>

Behandlung	zusätzliche Gabe des CDK4/6 Inhibitors Ribociclib zu einer antihormonellen Standardtherapie als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit kontrolliertem, metastasiertem Brustkrebs (mindestens stabile Erkrankung) nach First-Line-Chemotherapie untersucht.
Einschlusskriterien	<p>Patienten können nur an der Studie teilnehmen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliches Einverständnis vor Beginn jeglicher studienspezifischer Untersuchungen nach lokal gültigen, regulatorischen Richtlinien. Dieses muss die Zustimmung zur erwarteten Kooperation der Patientin zu der Therapie und der Nachverfolg enthalten. 2. Weibliche Patientinnen. 3. Alter \geq 18 Jahre. 4. Histologisch gesicherter Hormonrezeptor-positiver, HER2-negativer, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs. Der Rezeptorstatus kann am Primärtumor und/oder an einer Metastase (bevorzugt) erhoben werden. 5. Bereitschaft und Fähigkeit ein formalinfixiertes, in Paraffin eingebettetes Gewebe (FFPE) oder Teil-Gewebe der primären Operation des Tumors und/oder der Biopsie des Tumors oder der Metastase zur Verfügung zu stellen. Dies wird für weitere Forschungsprojekte im Rahmen der Brustkrebsforschung verwendet. 6. Antihormonelle Erhaltungstherapie angewendet nach Stabilisierung der Erkrankung bzw. Tumorresponse nach Chemotherapie begonnen bis zu 6 Wochen vor Einbringung. 7. Mindestens 4 Zyklen einer Mono- oder Polychemotherapie, die der Erhaltungstherapie vorausgegangen sein müssen. Eine Stabilisierung der Erkrankung bzw. ein Tumoransprechen unter Chemotherapie ist eine Voraussetzung, um an der Studie teilnehmen zu können. Die erste Gabe der Studienmedikation muss innerhalb von 8 Wochen nach Abschluss des letzten Chemotherapie-Zyklus erfolgen. 8. Eine vorangegangene Therapie mit maximal einer antihormonellen Therapie für metastasierten Brustkrebs ist erlaubt. 9. Eine vorangegangene neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie für Brustkrebs ist erlaubt. Falls eine Therapie im Rahmen eines anderen Karzinoms erfolgte, so muss diese Therapie vor 5 Jahren abgeschlossen worden sein. 10. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-status (PS) 0-1. 11. Erholung der Patientin von allen akuten Nebenwirkungen einer vorherigen Anti-Tumor-Therapie oder chirurgischer Eingriffe nach NCI CTCAE Version 4.03 Grad \leq 1 (mit Ausnahme von Alopezie und Nebenwirkungen, die vom Prüfarzt als nicht sicherheitsrelevant eingestuft werden). 12. Die Patientin muss für geplante Visiten, Behandlung und Follow-up zur Verfügung stehen. Patientinnen, die im Rahmen dieser Studie

	<p>behandelt werden, müssen im teilnehmenden Zentrum behandelt werden (das Zentrum des PI oder eines Co-Investigators).</p> <p>13. Lebenserwartung > 6 Monate.</p> <p>14. Die Patientinnen müssen entweder</p> <p>A) nicht gebärfähig sein (dokumentiert postmenopausal oder nach Hysterektomie) oder</p> <p>B) es muss bei gebärfähigen Frauen ein negativer Schwangerschaftstest im Urin vorliegen (in diesem Fall müssen die Patientinnen ein hochwirksames nicht-hormonelles Verhütungsmittel benutzen).</p>
<p>Ausschlusskriterien</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Unkontrollierte/unbehandelte Metastasierung im ZNS. 2. Bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen ein in der Studie verwendetes Medikament oder sein Bestandteil (wie Erdnuss, Soja oder andere Substanzen). 3. Unzureichende Organfunktion vor Einbringung: <ul style="list-style-type: none"> – Hämoglobin < 10 g/dL – Neutrophile (ANC) < 2000/mm³ (< 2.0 x 10⁹/L) – Thrombozyten < 100,000/mm³ (< 100 x 10⁹/L) – Alaninaminotransferase (ALAT) und/oder Aspartat transaminase (ASAT) > 2.0 x oberer Normalwert. Wenn die Patientin Metastasen im Leber hat, AST und ALT sollen nicht ≥ 5 x oberer Normalwert sein – Alkalische Phosphatase (ALP) > 2.5 x oberer Normalwert – Gesamt-Bilirubin > 1.5 x oberer Normalwert – Kreatinin >1.5 x oberer Normalwert oder geschätzte Kreatinin-Clearance <60 mL / min, berechnet nach dem lokalen Methodenstandard 4. Starke und relevante Co-Morbidität, die die Teilnahme an der Studie beeinflussen könnte. 5. Frühere Krebserkrankung mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 5 Jahren (ausgenommen CIS der Cervix und nicht-melanomatöses Karzinom der Haut). 6. Eine nachgewiesene aktive Infektion einschließlich Wundinfektionen und anamnestisches HIV oder Hepatitis. 7. QTc >450 ms oder eine familiäre oder persönliche Vorgeschichte eines langen oder kurzen QT-Syndroms, Brugada-Syndroms oder bekannte Vorgeschichte einer QTc-Verlängerung oder Torsade de Pointes. 8. Unkontrollierte Elektrolytstörungen, die die Wirkungen eines QTc-verlängerten Arzneimittels (d.h. Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) beeinflussen können. 9. Eine der folgenden Erkrankungen innerhalb von 6 Monaten vor Einbringung: Myokardinfarkt, schwere/instabile Angina pectoris, persistierende Herzarrhythmien von Grad ≥ 2 (NCI CTCAE Version 4.3), Vorhofflimmern jeglicher Art, Z.n. koronarer oder peripherer Bypass-OP, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Erkrankung einschließlich einer transischämischen

	<p>Attacke (TIA) oder einer symptomatischen Lungenembolie.</p> <p>10. Andere schwere akute, unkontrollierte oder chronische Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen oder Laboranomalien, die das Risiko, welches mit der Studienteilnahme bzw. mit der Einnahme der Studienmedikation verbunden ist, erhöhen oder die die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen können sowie die nach Meinung des Prüfarztes, die Patientin für die Studie ungeeignet erscheinen lassen.</p> <p>11. Gleichzeitige Behandlung mit anderen experimentellen Medikamenten oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit jeglichem nicht vermarkteten Studienmedikament innerhalb von 30 Tagen vor dem Einschluss in die Studie.</p> <p>12. Patienten, die innerhalb der letzten 7 Tage vor Einbringung mit Arzneimitteln behandelt wurden, die als CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren bekannt sind (siehe Abschnitt 11.4) oder Medikamente, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.</p> <p>13. Schwangere und stillende Frauen.</p>
Prüfsubstanz	Ribociclib (CDK 4/6 Inhibitor) 600mg oral (3 Tabletten a 200mg/d). Die Einnahme erfolgt 3 Wochen gefolgt von einer Woche Pause.
Andere Substanzen	Antihormonelle Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes (Anastrozol/Letrozol/Exemestan/Fulvestrant+/- LHRH Analogon)
Begleitmedikation	Nach Wahl des behandelnden Arztes.
Primärer Endpunkt	Primärer Effektivitäts-Endpunkt ist das lokal beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als die Zeitdauer zwischen Einbringung und der Tumorprogression bzw. dem Tod aufgrund jeglicher Ursache.
Sekundäre Endpunkte	<p>Effektivitäts-Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS), definiert als die Zeitdauer zwischen Einbringung und dem Tod der Patientin aufgrund jeglicher Ursache. • Klinische Benefitrate (CBR), definiert als der Anteil der Patientinnen mit dem besten Ansprechen also mit einer complete response, partial response oder einer stable disease, für mindestens 24 Wochen. <p>Die Sicherheit wird auf der Grundlage von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bewertet. Der Grad der Toxizität wird durch die NCI-CTCAE Version 4.03 definiert.</p> <p>Die Compliance wird auf der Grundlage von Dosisreduktionen, Unterbrechungen und permanenten Abbrüchen der Studienmedikation und deren Gründen beurteilt.</p> <p>Die Lebensqualität (QoL) wird mit dem Fragebogen "General Quality of Life" (FACT-B) beurteilt, welcher zu Beginn der Studie und anschließend alle drei Monate von den Patientinnen ausgefüllt wird.</p>

<p>Statistische Methoden Primärer Endpunkt</p>	<p>Eine modifizierte "intent-to-treat" (mITT)-Analyse wird für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen, welche die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben, durchgeführt. Darüber hinaus wird eine "per-protocol"-Analyse durchgeführt (siehe Abschnitt 14.1.2 des Prüfplans für Details).</p> <p>Patienten, die am Ende der Studie „lost-to-follow-up“ oder progressionsfrei sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Patientinnen, die nach dem Abbruch der endokrinen Therapie eine Chemotherapie/zielgerichtete Therapie begonnen haben, werden zum Zeitpunkt des Beginns der neuen Therapie zensiert. Das mediane PFS und das entsprechende 95% -Konfidenzintervall (CI) sowie die PFS-Kurve werden nach der Kaplan-Meyer-Methode bestimmt.</p>
<p>Fallzahl</p>	<p>Die Fallzahl wurde unter Verwendung von Simulationen basierend auf den folgenden Annahmen bestimmt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medianes PFS von 10 Monaten mit endokriner Erhaltungstherapie plus Ribociclib - PFS folgt einer Exponentialverteilung - 10% Abbruchquote - Rekrutierungszeitraum von 14 Monaten (ab Inkrafttreten von Amendment 3) mit einer Nachbeobachtungszeit von ca. 7 Monaten nach Einbringung des letzten Patienten <p>Der Einschluss von 95 Patienten liefert eine Punktschätzung des medianen PFS mit einem 95% -Konfidenzintervall von 3 Monaten Breite (Punktschätzung - 3 Monate, Punktschätzung + 3 Monate).</p>
<p>Statistische Methoden Sekundäre Endpunkte</p>	<p>Alle sekundären Effektivitäts-Endpunkte werden im mITT-Analyse-Set ausgewertet.</p> <p>Gesamtüberleben: Patientinnen, die am Ende der Studie “lost-to-follow-up“ oder am Leben sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Das mediane OS und das entsprechende 95% -Konfidenzintervall (CI) sowie die OS-Kurve werden nach der Kaplan-Meyer-Methode bestimmt.</p> <p>Klinische Benefitrate: Die CBR und das zugehörige zweiseitige 95% -Konfidenzintervall werden deskriptiv angegeben.</p> <p>Sicherheit und Compliance: Das gesamte modifizierte Intent-to-Treat-Set wird in die Sicherheitsanalyse einbezogen.</p> <p>Die Anzahl von Patientinnen, deren Behandlung reduziert, unterbrochen oder vorzeitig abgebrochen wurde, wird zusammen mit Gründen für solche Modifikationen angegeben. Die Gründe für die Abbrüche umfassen Aspekte der Wirksamkeit (d.h. Abbruch aufgrund eines Rückfalls), der Sicherheit (d.h. Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen) und die Compliance (d.h. Abbruch aufgrund des Widerrufs der Einverständniserklärung der Patientin). Gründe für die vorzeitige Beendigung werden nach dem Hauptgrund kategorisiert und in Häufigkeitstabellen dargestellt. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse wird deskriptiv dargestellt.</p>

	Lebensqualität: Die Fragebögen von FACT-B beinhalten verschiedene Skalen, die nach dem Scoring-Handbuch berechnet und analysiert werden. Einzelheiten werden im statistischen Analyseplan angegeben.
Zentrenanzahl	Die Studie soll in ca. 20-30 Zentren in Deutschland durchgeführt werden.
Rekrutierungszeitraum	Ca. 45 Monate (Q-1 2018 – Q-III 2021)
Studiendauer	Ca. 52 Monate (45 Monate Rekrutierung + 7 Monate Follow-up)
Follow-Up Periode	7 Monate nachdem die letzte Patientin in die Studie eingeschlossen wurde („Last patient in“)

GBG 97-AMICA Design:

