

## 19.4. Deutsche Protokoll-Synopse

EudraCT-Nr.: 2014-002249-22	Protokoll-Nr.: D-V
Studientitel	Eine multizentrische, randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich einer Chemo- versus einer endokrinen Behandlung in Kombination mit einer dualen HER2-gerichteten Herceptin® (Trastuzumab)/ Perjeta® (Pertuzumab)-Therapie plus Kisqali® (Ribociclib) bei Patientinnen mit HER2-positivem und hormonrezeptorpositivem metastasiertem Brustkrebs.
Sponsor	Universitätsklinikum Ulm, Prof. Dr. Wolfgang Janni
Leiter der klinischen Prüfung	Prof. Dr. Jens Huober, Universitätsklinikum Ulm
Studiendesign	Prospektive, offene, multizentrische, randomisierte klinische Phase IIIa-Studie
FDA "covered study"	<input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein
Prüfzentren	Bis zu 120 Prüfzentren deutschlandweit
Geplante Studiendauer	Start Studieneinschluss (FPI): Q3 / 2015 Ende Studieneinschluss (LPI): November 2022 Studienbehandlungsdauer: max.12 Monate Ende Behandlungsperiode (LPOT): November 2023  Follow-up Dauer: max.24 Monate bis Ende Follow-up Ende Follow-up Periode (LPO): November 2024
Rationale der Studie	<p><b>Primärer Studienendpunkt (vor Inkrafttreten des Amendments):</b>          Das primäre Zielkriterium dieser Studie ist, die Verträglichkeit der dualen HER2-gerichteten Therapie (Trastuzumab plus Pertuzumab) in Kombination mit einer endokrinen Therapie versus der dualen HER2-gerichteten Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie bei Patientinnen mit HER2-positivem, hormon-rezeptor positivem metastasiertem Brustkrebs zu evaluieren. „Sicherheit/Verträglichkeit wird über den Anteil an Patientinnen mit unerwünschten Ereignissen (adverse events) während des Behandlungszeitraums definiert (Definition nach dem modifizierten „adverse event score“).“ Der modifizierte „adverse event score“ beinhaltet alle unerwünschten Ereignisse mit Grad 3 oder höher, mit der Ausnahme von Neutropenie, welche nur bei Grad 4 gewertet wird, und Haarausfall, Hautausschlag, periphere Neuropathie sowie Hand-Fuß-Syndrom, welche schon ab Grad 2 gewertet werden.</p> <p><b>Neuer primärer Studienendpunkt:</b>          Mit Inkrafttreten des Amendments bekommen neu eingeschlossene Patientinnen in beiden Randomisierungsarmen zusätzlich den CDK4/6 Inhibitor</p>

	<p>Kisqali® (Ribociclib). Daher wird als neues primäres Studienziel die Verträglichkeit der dualen HER2-gerichteten Therapie (Trastuzumab plus Pertuzumab) in Kombination mit Ribociclib und endokriner Therapie versus der dualen HER2-gerichteten Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie (gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Trastuzumab und Pertuzumab plus Ribociclib und endokrine Therapie) verglichen. Sicherheit/Verträglichkeit wird über die Anzahl an unerwünschten Ereignissen (adverse events) während des Behandlungszeitraums definiert (Definition nach dem modifizierten „adverse event score“; siehe oben).</p> <p><b>Sekundäre Hauptendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vergleich der Verträglichkeit der dualen HER2-gerichteten Therapie (Trastuzumab plus Pertuzumab) in Kombination mit einer endokrinen Therapie versus der dualen HER2-gerichteten Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie bei Patientinnen, die vor Inkrafttreten des Amendments in die Studie eingeschlossen wurden (diese Patientinnen haben kein Ribociclib im Rahmen ihrer Studienbehandlung erhalten). Sicherheit/Verträglichkeit wird über die Anzahl an unerwünschten Ereignissen (adverse events) während des Behandlungszeitraums definiert (Definition nach dem modifizierten „adverse event score“; siehe oben).</li><li>• Vergleich der Verträglichkeit der dualen HER2-gerichteten Therapie (Trastuzumab plus Pertuzumab) in Kombination mit einer endokrinen Therapie versus der dualen HER2-gerichteten Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie bei allen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen (unabhängig davon, ob sie vor oder nach Inkrafttreten des Amendments eingeschlossen wurden). Sicherheit/Verträglichkeit wird über die Anzahl an unerwünschten Ereignissen (adverse events) während des Behandlungszeitraums definiert (Definition nach dem modifizierten „adverse event score“; siehe oben).</li></ul> <p><b>Weitere sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vergleich der Verträglichkeit der dualen HER2-gerichteten Therapie (Trastuzumab plus Pertuzumab) in Kombination mit Ribociclib und endokriner Therapie versus der dualen HER2-gerichteten Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie (gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Trastuzumab und Pertuzumab plus Ribociclib und endokrine Therapie), wobei Sicherheit/Verträglichkeit anhand eines speziellen „adverse event score“ evaluiert wird, der zusätzlich zu den im modifizierten</li></ul>
--	--

	<p>„adverse event score“ beinhalteten unerwünschten Ereignissen (siehe oben) auch Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Stomatitis ab Grad 2 beinhaltet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des quality-adjusted survival (Auswertung nach der Q-TWiST Methode) und der Unterschied des quality-adjusted survival im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen</li> <li>• Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Allgemeinen Ansprechrate (ORR), der klinischen Erfolgsrate (DCR), des Progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) entsprechend den RECIST Leitlinien Version 1.1., basierend auf lokaler Beurteilung.</li> <li>• Beurteilung der Inzidenz von ZNS-Metastasen, mittels CT oder vorzugsweise MRT entsprechend den RECIST Leitlinien Version 1.1., basierend auf lokaler Beurteilung.</li> <li>• Weitere Beurteilung zusätzlicher Lebensqualitätsaspekte auf Basis der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Fragebögen</li> <li>• Vorkommen und Anzahl der CTCs im peripheren Blut vor Behandlungsbeginn, 6 Wochen nach Randomisierung, und nach der 12-monatigen Studienbehandlungsdauer oder bei Progress (falls dieser vor Ende der 12-monatigen Studienbehandlungsdauer eintritt) zur Evaluierung der Aussagekraft der CTCs hinsichtlich des Therapieansprechens/-erfolgs.</li> <li>• Bestimmung des endocrine responsiveness score (ERS) der CTCs vor Behandlungsbeginn, 6 Wochen nach Randomisierung, und nach der 12-monatigen Studienbehandlungsdauer oder bei Progress (falls dieser vor Ende der 12-monatigen Studienbehandlungsdauer eintritt) zur Evaluierung der Aussagekraft der ERS hinsichtlich des Therapieansprechens/-erfolgs</li> <li>• Toxizitätsanalyse und Vergleich der Toxizität beider Behandlungsarme</li> <li>• Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation</li> </ul>
Geplante Patientenzahl	Insgesamt 270 Patientinnen
Patientenauswahl Behandlungsschema und Dosierung	<p><b>Einschlusskriterien:</b> Patientinnen können nur eingeschlossen werden, wenn <b>alle</b> der folgenden Kriterien erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme</li> <li>• Bestimmung des HER2-Status des primären Mammakarzinoms und/oder einer Metastase mit <b>HER2-Positivität</b> der Gewebeproben, d.h. Immunhistochemie 3+ oder Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) positiv sowie histopathologisch bestätigter <b>Hormonrezeptorpositivität</b></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasiertes Mammakarzinom, das einer Operation oder Strahlentherapie alleine nicht zugänglich ist</li> <li>• Nicht mehr als 2 vorangegangenen Chemotherapielinien in der metastasierten Situation</li> <li>• Prä- oder postmenopausaler Status</li> <li>• Mindestens eine nach RECIST messbare metastatische Läsion, entsprechend den RECIST Leitlinien Version 1.1., basierend auf lokaler Beurteilung.</li> <li>• Tumorevaluation nach RECIST Version 1.1 innerhalb von 4 Wochen vor Studienrandomisierung</li> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• 12-Kanal-EKG: <ul style="list-style-type: none"> <li>-QTcF Interval bei der Einschlussvisite <math>&lt; 450</math> msec</li> <li>-Ruheherzfrequenz 50-90 s/min</li> </ul> </li> <li>• Echokardiografischer Nachweis einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) <math>\geq 50\%</math> zu Studienbeginn</li> <li>• ECOG Score <math>\leq 2</math></li> <li>• Adäquate Knochenmarksreserve und Organfunktion 14 Tage vor dem Zeitpunkt der Rekrutierung, durch folgende Laborparameter bestätigt: <table style="margin-left: 20px; border: none;"> <tr> <td>- Absolute Neutrophile</td> <td><math>\geq</math></td> <td>1500/<math>\mu</math>L,</td> </tr> <tr> <td>- Thrombozyten</td> <td><math>\geq</math></td> <td>100000/<math>\mu</math>L,</td> </tr> <tr> <td>- Hämoglobin</td> <td><math>\geq</math></td> <td>9 g/dL,</td> </tr> <tr> <td>- ALT (SGPT)</td> <td><math>\leq</math></td> <td>2.0 <math>\times</math> ULN</td> </tr> <tr> <td colspan="3">  (<math>\leq 3.0 \times</math> ULN bei Lebermetastasierung)</td> </tr> <tr> <td>- AST (SGOT)</td> <td><math>\leq</math></td> <td>2.0 <math>\times</math> ULN</td> </tr> <tr> <td colspan="3">  (<math>\leq 3.0 \times</math> ULN bei Lebermetastasierung)</td> </tr> <tr> <td>- Bilirubin (gesamt)</td> <td><math>\leq</math></td> <td>1.5 <math>\times</math> ULN</td> </tr> <tr> <td colspan="3">  (Ausnahme Gilbert's Syndrom)</td> </tr> <tr> <td>- Kreatinin</td> <td><math>\leq</math></td> <td>2.0 mg/dl oder 177<math>\mu</math>mol/L</td> </tr> <tr> <td>- INR</td> <td><math>\leq</math></td> <td>1,5</td> </tr> </table> </li> <li>• Unauffällige Laborwerte für: Natrium, Kalium, Kalzium (Ribociclib-Therapie)</li> <li>• Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter gilt: Negativer Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung und sichere Kontrazeption (d.h. einfache oder kombinierte nicht-hormonelle Kontrazeption mit einer Versagerquote <math>&lt; 1\%</math> oder komplette sexuelle Abstinenz) während der Behandlungsdauer bis einschließlich 7 Monate nach Einnahmeende der Studienmedikation.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Patientinnen können nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Trastuzumab, Pertuzumab oder Ribociclib oder chemisch verwandten Bestandteilen bzw. weiteren Bestandteilen der Medikation</li> <li>• Vortherapie mit mTOR- oder CDK4/6-Inhibitoren.</li> </ul>	- Absolute Neutrophile	$\geq$	1500/ $\mu$ L,	- Thrombozyten	$\geq$	100000/ $\mu$ L,	- Hämoglobin	$\geq$	9 g/dL,	- ALT (SGPT)	$\leq$	2.0 $\times$ ULN	( $\leq 3.0 \times$ ULN bei Lebermetastasierung)			- AST (SGOT)	$\leq$	2.0 $\times$ ULN	( $\leq 3.0 \times$ ULN bei Lebermetastasierung)			- Bilirubin (gesamt)	$\leq$	1.5 $\times$ ULN	(Ausnahme Gilbert's Syndrom)			- Kreatinin	$\leq$	2.0 mg/dl oder 177 $\mu$ mol/L	- INR	$\leq$	1,5
- Absolute Neutrophile	$\geq$	1500/ $\mu$ L,																																
- Thrombozyten	$\geq$	100000/ $\mu$ L,																																
- Hämoglobin	$\geq$	9 g/dL,																																
- ALT (SGPT)	$\leq$	2.0 $\times$ ULN																																
( $\leq 3.0 \times$ ULN bei Lebermetastasierung)																																		
- AST (SGOT)	$\leq$	2.0 $\times$ ULN																																
( $\leq 3.0 \times$ ULN bei Lebermetastasierung)																																		
- Bilirubin (gesamt)	$\leq$	1.5 $\times$ ULN																																
(Ausnahme Gilbert's Syndrom)																																		
- Kreatinin	$\leq$	2.0 mg/dl oder 177 $\mu$ mol/L																																
- INR	$\leq$	1,5																																

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zwingende Indikation zur Durchführung einer Chemotherapie</li><li>• Polyneuropathie (PNP) <math>\geq 2</math> für Taxantherapie</li><li>• ZNS Metastasen</li><li>• Vorliegen von Erkrankungen oder besonderen sozialen oder psychiatrischen Bedingung, die die adäquate Einschätzung oder Evaluation der Studiendaten gefährden oder die Einhaltung des Studienprotokolls stören oder nach Ansicht des behandelnden Arztes zu einer unverhältnismäßigen Gefährdung der Patientin bei Studienteilnahme führen würde</li><li>• Progress unter Pertuzumab Therapie</li><li>• Behandlung mit Pertuzumab innerhalb der letzten 12 Monate</li><li>• Behandlung mit anderen Prüfsubstanzen während der Studie</li><li>• Unverträglichkeit gegen Soyalecithin und Erdnüsse</li><li>• Lebenserwartung <math>&lt; 6</math> Monate</li><li>• Manifeste kardiale Vorerkrankungen, einschließlich:</li><li>• Symptomatische Herzinsuffizienz oder LVEF <math>&lt; 50</math> %</li><li>• Therapiebedürftige oder klinisch relevante Arrhythmien, z.B. Vorhofftachykardien mit einem Ruhepuls <math>\geq 100</math>/min, relevante ventrikuläre Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardie), höhergradiger AV-Block (2° AV-Block Typ 2 [Mobitz 2] oder 3° AV-Block)</li><li>• behandlungsbedürftige Angina Pectoris</li><li>• klinisch relevante Herzklappenerkrankungen</li><li>• Nachweis einer transmuralen Infarzierung im EKG</li><li>• schlecht kontrollierte art. Hypertonie (z.B. systolisch <math>&gt; 180</math> mm Hg oder diastolisch <math>&gt; 100</math> mm Hg)</li><li>• jede andere kardiale Begleiterkrankung, die nach Ansicht des behandelnden Arztes zu einer unverhältnismäßigen Gefährdung der Patientin bei Studienteilnahme führen würde</li><li>• Ruhedyspnoe oder andere Erkrankungen, die eine kontinuierliche Sauerstofftherapie erfordern</li><li>• Schlecht eingestellter Diabetes mellitus oder Nachweis einer klinisch relevanten diabetischen Vaskulopathie</li><li>• Bekannte HIV-, Hepatitis B- oder Hepatitis C-Erkrankung</li><li>• Männlicher Patient</li><li>• Schwangerschaft oder Stillzeit sowie gebärfähige Patientinnen ohne negativen Schwangerschaftstest in den letzten 7 Tagen vor Studienrandomisierung oder mit unsicheren Verhütungsmethoden</li><li>• Medizinische oder psychologische Gegebenheiten, die das Verständnis oder die Wiedergabe der informierten Einwilligung verhindern oder die Beendigung der Studie stören.</li></ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnahme an einer anderen klinischen Studien innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienregistration</li> <li>• Vollständige oder teilweise Geschäftsunfähigkeit</li> </ul> <p>Behandlung: Patientinnen werden abhängig von der Randomisierung mit Trastuzumab/ Pertuzumab und Chemotherapie oder Trastuzumab/ Pertuzumab (plus Ribociclib nach Inkrafttreten des Amendments) und endokriner Therapie behandelt. Ein Wechsel von Chemotherapie zu endokriner Therapie oder umgekehrt ist nicht erlaubt. Ein Wechsel der Medikation auch innerhalb der Behandlungsarme ist nicht möglich.</p> <p>Drei Wochen nach Abschluss der Chemotherapie soll mit endokriner Therapie begonnen werden. Spätestens sechs Wochen nach Abschluss der Chemotherapie, bei guten Laborwerten und unauffälligem EKG, werden die Patientinnen mit einer endokrinen Erhaltungstherapie (plus Ribociclib nach Inkrafttreten des Amendments) behandelt.</p> <p>Trastuzumab/ Pertuzumab muss vor der Chemotherapie intravenös verabreicht werden.</p> <p><i>Empfohlene Dosierung für Pertuzumab:</i> Initiale Dosis: 840 mg Pertuzumab als intravenöse Infusion über 60 Minuten, d1; für die nachfolgenden Infusionen: 420 mg Pertuzumab als intravenöse Infusion über 30-60 Minuten, q3w</p> <p><i>Empfohlene Dosierung für Trastuzumab:</i> Initiale Dosis: 8 mg/kg Körpergewicht Trastuzumab als intravenöse Infusion über 90 Minuten, d1; für die nachfolgenden Infusionen: 6 mg/kg Körpergewicht Trastuzumab als intravenöse Infusion über 30 Minuten, q3w</p> <p><i>Empfohlene Dosierung für Ribociclib:</i> Ribociclib wird in Form von Tabletten 3 x 200 mg 1-21 d q28d verabreicht.</p> <p><i>Empfohlene Dosierung für Chemo- oder endokrine Therapie</i></p> <table border="1" data-bbox="611 1843 1358 2018"> <thead> <tr> <th>Chemotherapie</th> <th>Empfohlene Dosierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Docetaxel</td> <td>75 mg/m<sup>2</sup> i.v. d1 q3w</td> </tr> <tr> <td>Paclitaxel</td> <td>Zwei Chemotherapieregimen sind möglich: 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. d1, 8,</td> </tr> </tbody> </table>	Chemotherapie	Empfohlene Dosierung	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 q3w	Paclitaxel	Zwei Chemotherapieregimen sind möglich: 90 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, 8,
Chemotherapie	Empfohlene Dosierung						
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 q3w						
Paclitaxel	Zwei Chemotherapieregimen sind möglich: 90 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, 8,						

		15 q4w oder 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, 8, 15, 22 q4w; Behandlungsdauer mit Paclitaxel im Ermessen des behandelnden Prüfarztes, jedoch empfohlene Mindesttherapiedauer 4 Monate oder bis inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression
	Capecitabine	2 x 1000 mg/m <sup>2</sup> p.o. d1-14 q3w; Behandlungsdauer mit Capecitabine im Ermessen des behandelnden Prüfarztes. Mindesttherapiedauer 4 Monate oder bis inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression.
	Vinorelbine	30 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1+d8 q3w; Behandlungsdauer mit Vinorelbine im Ermessen des behandelnden Prüfarztes, jedoch Mindesttherapiedauer 4 Monate oder bis inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression
	nab-Paclitaxel Wird nicht mehr als Studienmedikation zur Verfügung gestellt	125 mg/m <sup>2</sup> d1, 8, 15 q4w; Behandlungsdauer mit Nab-Paclitaxel im Ermessen des behandelnden Prüfarztes, jedoch Mindesttherapiedauer 4 Monate oder bis inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression
	Eribulin	1,23 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, 8 q3w, Behandlungsdauer mit Eribulin im Ermessen des behandelnden Prüfarztes. Mindesttherapiedauer 4 Monate oder bis inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression
	endokrine Therapie	Empfohlene Dosierung
	Exemestan	25 mg/d p.o.
	Letrozol	2,5 mg/d p.o.
	Anastrozol	1 mg/d p.o.
	Fulvestrant	500 mg i.m. d1+15+28, dann q28d
	Zusätzlich für pre- and peri-menopausale Patienten	Empfohlene Dosierung Note: GnRH Analoga nur in Kombination mit endokriner Therapie

	<table border="1" data-bbox="611 194 1358 331"> <tr> <td data-bbox="611 194 890 280">Leuprorelin</td> <td data-bbox="890 194 1358 280">3,75 mg 1 M Depot s.c. q4w, 11,25 mg 3 M Depot s.c.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="611 280 890 331">Goserelin</td> <td data-bbox="890 280 1358 331">3,6 mg s.c. q4w</td> </tr> </table> <p data-bbox="611 342 1013 376"><i>Dauer der Studienbehandlung:</i></p> <ul data-bbox="659 387 1394 969" style="list-style-type: none"> <li>• Abhängig von Tumorprogress, unerwünschter Toxizität sowie weiteren Situationen, die einen Therapieabbruch erfordern jedoch <b>limitiert auf max. 12-monatige Studienbehandlungsperiode</b>; eine Verlängerung der Behandlung über die Dauer der Studienbehandlungsperiode hinaus ist bei medizinischer Indikation für alle Therapien möglich</li> <li>• Für Chemotherapie wird eine Mindestdauer von 4 Monaten empfohlen (soweit es nicht medizinische Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Behandlung gibt). Drei Wochen nach Abschluss der Chemotherapie soll mit endokriner Therapie begonnen werden. Spätestens sechs Wochen nach Abschluss der Chemotherapie, bei guten Laborwerten und unauffälligem EKG, werden die Patientinnen mit einer endokrinen Erhaltungstherapie plus Ribociclib behandelt.</li> </ul> <p data-bbox="611 1014 1093 1048"><i>Behandlung in der Follow-Up-Phase:</i></p> <p data-bbox="611 1059 1380 1261">Die Therapie in der Follow-Up-Phase, d.h. nach Abschluss der Studientherapie erfolgt gemäß den Empfehlungen des Prüfarztes. Alle in der Studienbehandlungsperiode gegebenen Therapien können bei medizinischer Indikation unbegrenzt verlängert werden. Die Studienmedikation wird bis zum Ende der Follow-Up-Phase gestellt.</p>	Leuprorelin	3,75 mg 1 M Depot s.c. q4w, 11,25 mg 3 M Depot s.c.	Goserelin	3,6 mg s.c. q4w
Leuprorelin	3,75 mg 1 M Depot s.c. q4w, 11,25 mg 3 M Depot s.c.				
Goserelin	3,6 mg s.c. q4w				
Patientinnenkollektive, statistische Methoden und Fallzahlberechnung	<p data-bbox="611 1276 925 1310"><b>Patientinnenkollektive</b></p> <p data-bbox="611 1321 1394 1384"><i>Intention to Treat (ITT) Kollektiv:</i> Alle randomisierten Patientinnen.</p> <p data-bbox="611 1406 1394 1541"><i>Tolerability Kollektiv:</i> Alle randomisierten Patientinnen, welche die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben und für die mindestens eine Sicherheitsauswertung nach Studienbeginn durchgeführt wurde.</p> <p data-bbox="611 1563 1394 1697"><i>Per Protocol (PP) Kollektiv:</i> Alle Patientinnen des ITT-Kollektivs, welche weder Ein- noch Ausschlusskriterien verletzt haben und welche nach Studienplan behandelt wurden.</p> <p data-bbox="611 1720 1394 1809">Falls notwendig, können modifizierte oder zusätzliche Patientinnenkollektive für weitere spezifische Auswertungen in einem Statistical Analysis Plan (SAP) definiert werden.</p> <p data-bbox="611 1899 925 1933"><b>Statistische Methoden</b></p> <p data-bbox="611 1944 1394 2033">In der konfirmatorischen Primäranalyse (sowie den explorativen Analysen zu den beiden sekundären Hauptendpunkten) wird der Anteil an Patientinnen mit</p>				



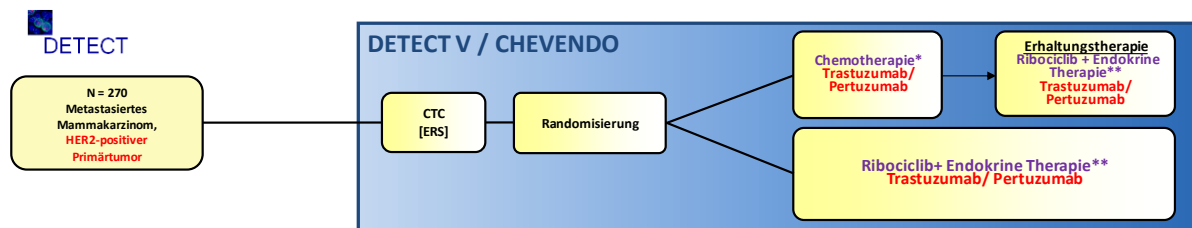
	<p>während der Behandlungsphase aufgetretenen unerwünschten Ereignissen (definiert nach dem modifizierten "adverse event score") zwischen beiden Behandlungsarmen mit einem <math>\chi^2</math> Test verglichen, wobei die relativen Risiken, das relative Risikoverhältnis sowie die entsprechenden 95% Vertrauens-bereiche berichtet werden. Zusätzlich werden in explorativen Analysen die Vergleiche der Anteile an Patientinnen mit während der Behandlungsphase aufgetretenen unerwünschten Ereignissen zwischen beiden Behandlungsarmen auch für die durch die Stratifizierungsfaktoren vorgegebenen Subgruppen (mit vs. ohne viszerale Metastasen; erste vs. höhere Chemotherapie-Linie; mit vs. ohne vorangegangener Trastuzumabbehandlung; mit vs. ohne vorangegangener Pertuzumabbehandlung) durchgeführt.</p> <p>Für die konfirmatorische Primäranalyse werden alle Patientinnen eingeschlossen, welche nach Inkrafttreten des Amendments (d.h. nach der Hinzunahme von Ribociclib in beide Studienarme) randomisiert worden sind (siehe Rationale der Studie).</p> <p>Entsprechend der zwei sekundären Hauptendpunkte (siehe Rationale der Studie) wird diese Analyse auch für Patientinnen, die vor Inkrafttreten des Amendments in die Studie eingeschlossen worden sind (d.h., Patientinnen, welche kein Ribociclib im Rahmen ihrer Studienbehandlung erhalten haben) und für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen (unabhängig davon, ob sie vor oder nach Inkrafttreten des Amendments eingeschlossen wurden; ITT und/oder Safety-Kollektiv) durchgeführt.</p> <p>Alle statistischen Analysen welche die sekundären Studienziele betreffen haben nur explorativen Charakter und werden sowohl mit dem gesamten Safety bzw. ITT Kollektiv als auch mit den Subkollektiven der Patientinnen mit und ohne zusätzliche Ribociclib-Behandlung durchgeführt. Der sekundäre Endpunkt qualitäts-adjustiertes Überleben (quality-adjusted survival, QAS) wird mittels der Q-TWiST-Methode (quality-adjusted time without symptoms and toxicity) analysiert (siehe Goldhirsch et al. 1989; Glasziou et al. 1990; Gelber et al. 1993). Alle auf Häufigkeiten bzw. Raten basierenden sekundären Endpunkte und Parameter (ORR, DCR, CR, PR, SD) werden mit Hilfe von absoluten und relativen Häufigkeiten in Häufigkeitstabellen sowie den entsprechenden Vertrauensintervallen beschrieben. Die entsprechenden Gruppenvergleiche werden mittels geeigneter nicht-parametrischer statistischer Verfahren wie Fisher's exakter Test, <math>\chi^2</math>-Test, oder Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt. Progressionsfreies und Gesamtüberleben werden mit der Kaplan Meier Product Limit Methode bestimmt und anhand von Medianen, 95% Vertrauensintervallen und Überlebenskurven beschrieben bzw. dargestellt; Gruppenvergleiche werden mit dem Log-Rank Test durchgeführt. Für multivariate Überlebensanalysen werden geeignete</p>
--	---

	<p>Regressionsmodelle verwendet (z.B. Cox-Regression, logistische Regression). Vorhandensein und Anzahl zirkulierender Tumorzellen (circulating tumor cells, CTCs) an verschiedenen Zeitpunkten werden beschreibend dargestellt, und die Änderung der Anzahl CTCs über die Zeit wird mit geeigneten linearen Modellen (z.B. Generalized linear mixed models) untersucht. Zusätzlich sollen verschiedene Maße der CTC Dynamik (basierend auf verschiedenen Schwellenwertkriterien; relative oder absolute Änderungen der CTC-Anzahl) explorativ auf ihre Eignung als prognostische oder prediktive Marker evaluiert werden. Mehr Details zur den statistischen Auswertemethoden werden in einem Statistical Analysis Plan (SAP) dargestellt, welcher vor dem Data Base Lock finalisiert wird. Soweit nicht anders angegeben, werden alle statistischen Analysen mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics durchgeführt.</p> <p><b>Fallzahlberechnung</b></p> <p>DETECT V/CHEVENDO ist angelegt als eine zweiarmige, randomisierte Phase III Überlegenheitsstudie. Das primäre Studienziel ist der Vergleich des Anteils an Patientinnen mit unerwünschten Ereignissen (definiert nach dem modifizierten "adverse event score"; evaluiert basierend auf NCI CTCAE Version 4.03) zwischen dem Behandlungsarm mit dualer HER2 gerichteter Therapie plus Chemotherapie und dem Behandlungsarm mit dualer HER2 gerichteter Therapie plus endokriner Therapie (<math>\chi^2</math> Test). Die Fallzahlberechnungen basieren auf der Annahme, dass für Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die mit einer dualen HER2-zielgerichteten Therapie plus Chemotherapie behandelt werden, der Anteil an nach dem modifizierten "adverse event score" definierten unerwünschten Ereignissen 86.3% beträgt (Ergebnisse der CLEOPATRA-Studie, Daten von Roche). Basierend auf dieser Annahme sind mindestens 121 Patientinnen pro Behandlungsarm notwendig, um ein um 20% reduziertes Risiko eines unerwünschten Ereignisses für Patientinnen mit dualer HER2-zielgerichteter Therapie plus endokriner Therapie im Vergleich zu Patientinnen mit dualer HER2-zielgerichteter Therapie plus Chemotherapie nachweisen zu können (90% Power, zweiseitiger Test, <math>\alpha = 0.05</math>).</p> <p>Unter der Annahme einer "loss to follow-up" Rate von ca. 10% müssen 270 Patientinnen mit HER2-positivem und hormonrezeptor-positivem metastasiertem Brustkrebs für diese Studie rekrutiert werden.</p> <p>Für das Inkrafttreten des Amendments mit der Hinzunahme des CDK4/6 Inhibitors Ribociclib in beiden Randomisierungsarmen wurde eine separate Fallzahlkalkulation durchgeführt um die statistische Power der Analyse des neuen primären Endpunkts für die</p>
--	---

	<p>Ribociclib-Kohorte zu ermitteln. Hierfür wird angenommen, dass 90 Patientinnen vor Inkrafttreten des Amendments in die Studie rekrutiert werden (diese Patientinnen erhalten kein Ribociclib). Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass 180 Patientinnen nach Inkrafttreten des Amendments rekrutiert werden und demzufolge Ribociclib erhalten. Basierend auf der Annahme, dass für Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die mit einer dualen HER2-zielgerichteten Therapie plus Chemotherapie behandelt werden, der Anteil an nach dem modifizierten "adverse event score" definierten unerwünschten Ereignissen 86.3% beträgt (siehe oben), ergibt eine Fallzahl von 80 Patientinnen pro Behandlungsarm (180 Patientinnen, die Ribociclib erhalten, "loss to follow-up" Rate von ca. 10%) eine statistische Power von 76% (zweiseitiger Test, <math>\alpha = 0.05</math>) für die Detektion eines um 20% reduziertes Risikos eines unerwünschten Ereignisses für Patientinnen mit dualer HER2-zielgerichteter Therapie plus Ribociclib und endokriner Therapie im Vergleich zu Patientinnen mit dualer HER2-zielgerichteter Therapie plus Chemotherapie (gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit dualer HER2 Blockade plus Ribociclib und endokriner Therapie).</p>
--	--

Studiendesign nach Kisqali® Amendment

Abbildung 6: Neues Studiendesign nach der Hinzunahme von Kisqali®



\* Capecitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin, Eribulin, nab-Paclitaxel  
 \*\* Fulvestrant, Exemestan, Letrozol, Anastrozol, GnRH-Analoga