

KURZPROTOKOLL **GeparDouze**

Öffentlicher Titel	Phase III Studie zu Atezolizumab bei triple-negativem Brustkrebs
Wissenschaftl. Titel	Randomisierte, doppelblinde Phase III Studie zur Untersuchung von Atezolizumab oder Placebo in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Monotherapie mit Atezolizumab oder Placebo bei triple-negativem Brustkrebs (TNBC)
Kurztitel	GeparDouze
Studienart	multizentrisch, prospektiv, Therapiestudie, randomisiert, Pharma-Studie, doppelblind, zweiarmig
Studienphase	Phase III
Erkrankung	Geschlechtsorgane: Brustkrebs: Erstlinie Geschlechtsorgane: Brustkrebs: Zweitlinie oder höher
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">- Der Patient muss vor Beginn jeglicher studienspezifischer Erhebungen eingewilligt haben und eine von den zuständigen Ethikbehörden zugelassene Patienteninformation bzw.- Einwilligung signiert und datiert haben. Diese Einwilligung muss den staatlichen und lokalen Vorschriften für die Studientherapie sowie der Biomaterialsammlung (Kapitel 6.0) im Rahmen der NSABP B-59/GBG 96-GeparDouze entsprechen- Die Diagnose eines invasiven Adenokarzinoms der Brust muss per Stanzbiopsie gesichert worden sein- An der Stanzbiopsie lokal bestätigtes ER-negatives, PR-negatives und HER2-negatives (ASCO/CAP Guideline) Mammakarzinom. Wenn die lokale Testung einen nicht eindeutigen HER2- Befund oder einen grenzwertigen ER/PgR Status (% IHC staining < 10% für beide) ergibt und wenn alle anderen Einschlußkriterien erfüllt sind, kann erwogen werden, Tumormaterial zur Bestimmung der Einschlussfähigkeit zur zentralen Testung zu schicken- Es wird eine zentrale Testung zur Bestimmung des ER-, PgR-, HER2-Status durchgeführt. Der Tumor muss analog der ASCO/CAP Leitlinien ER-negativ, PgR-negativ und HER2-negativ sein. Formalin-fixiertes, in Paraffin eingebettetes (FFPE) Brustkrebsgewebe der Stanzbiopsie muss deshalb für die zentrale Testung und Bestätigung eines triple-negativen Tumors sowie für wissenschaftliche Untersuchungen vor Randomisation zur Zentralpathologie der GBG gesendet werden- Alter > 18 Jahre- Frauen oder Männer- Der ECOG Performance Status 0-1 (Appendix A)- Das klinische Stadium des Primärtumors kann T2 oder T3 sein, sofern der Lymphknoten aus negativ ist (analog AJCC 7th Edition). Wenn die regionalen Lymphknoten cN1 und zytologisch oder histologisch positiv sind oder ein cN2–N3 Stadium vorliegt (mit oder ohne Biopsie), dann kann der primäre Brusttumor klinisch auch T1c, T2 oder T3 sein- Die ipsilateralen axillären Lymphknoten müssen innerhalb 42 Tagen vor Studieneintritt bildgebend untersucht werden (Ultraschall und/oder MRT). Wenn die bildgebende Untersuchung verdächtig oder abnormal ist, wird eine FNB oder Stanzbiopsie empfohlen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden dazu verwendet, den Nodalstatus vor Studieneintritt anhand folgender Kriterien zu definieren: Nodal Status – negativ; Bildgebung der Axilla ist negativ; Bildgebung der Axilla ist verdächtig oder abnormal aber eine FNB oder Stanzbiopsie des/der fraglichen Lymphknoten(s) ist negativ; Nodal Status – Positiv; FNB oder Stanzbiopsie der/ des Lymphknoten(s) ist zytologisch oder histologisch verdächtig oder positiv; Bildgebung ist verdächtig oder abnormal aber FNB oder Stanzbiopsie wurde nicht durchgeführt

KURZPROTOKOLL **GeparDouze**

- Patienten mit synchronen, bilateralen oder multizentrischen HER2- negativen Brustkrebs sind einschlußfähig, wenn der Tumor mit dem höchsten Risiko ER-negativ und PgR-negativ ist und die anderen Einschlußkriterien erfüllt. Basierend auf der lokalen Testung müssen alle weiteren Tumore HER2-negativ sein (nach ASCO/CAP Leitlinien). Eine zentrale Testung zur Bestätigung des triple-negativen Status muss nur von dem führenden Tumor mit dem höchsten Risiko durchgeführt werden
- Die Laborwerte, die innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung abgenommen wurden, müssen folgende Kriterien erfüllen: ANC \geq 1500/mm³; Blutplättchen \geq 100,000/mm³; und Hämoglobin \geq 10 g/dL
- Die folgenden Kriterien für eine adäquate Leberfunktion (innerhalb 28 Tagen vor Randomisierung) müssen erfüllt sein: \leq Das Gesamtbilirubin muss \leq ULN sein. Ausnahme: Der Patient hat eine Bilirubinerhöhung $>$ ULN bis 1.5 x ULN auf Grund eines Gilbert -Syndroms oder einem ähnlichen Syndrom mit langsamer Konjugation des Bilirubins; und Alkalische Phosphatase \leq 2.5 x ULN; und AST und ALT \leq 1.5 x ULN
- Patienten mit ASAT oder ALAT oder alkalische Phosphatase $>$ ULN können in die Studie eingeschlossen werden, wenn die bildgebende Untersuchung der Leber (CT, MRT, PET-CT, oder PET Scan), welche innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung durchgeführt wurde, keine Hinweise für eine Metastasierung zeigt und das Einschlußkriterium 12 erfüllt ist
- Patienten mit einer alkalische Phosphatase $>$ ULN aber $=$ 2.5 x ULN oder mit unklaren Knochenschmerzen können in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine bildgebende Untersuchung des Knochens (Skelettszintigraphie, PET-CT Scan, oder PET Scan), welche innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung durchgeführt wurde, keine Hinweise für eine Metastasierung zeigt
- Bei Patienten mit einem N2 oder N3 Lymphknotenstatus oder einem T3-Stadium des Primärtumors muss eine bildgebende Untersuchung der Leber und des Knochens (wie unter Punkt 13 und 14 beschrieben) innerhalb 28 Tagen vor Randomisierung erfolgen und zwar unabhängig von den Laborwerten zur Baseline. Diese Untersuchungen dürfen keine Metastasierung zeigen. Zudem muss eine bildgebende Untersuchung des Thorax mit einem Röntgen- Thorax in 2 Ebenen, einem Thorax-CT oder mit einem PET-CT des Thorax erfolgen
- Kreatinin-Clearance \geq 40 mL/min (Kapitel 7.2.1 Berechnung der Kreatinin-Clearance) innerhalb 28 Tagen vor Randomisierung
- PT/INR \leq ULN innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung. Für Labore ohne Angabe eines oberen Normalwertes für den INR-Wert sollte \leq 1.2 als Normalwert verwendet werden. Patienten, die eine therapeutische Antikoagulation erhalten, können nicht eingeschlossen werden
- Eine Bestimmung des Serum TSHs und des Cortisols (morgens) muss innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung erfolgen, um einen Basiswert für die Studie zu haben
- Eine LVEF Messung muss innerhalb von 42 Tagen vor Randomisierung erfolgen (bevorzugt ist die LVEF Messung per Herzultraschall durchzuführen; je nach örtlichen Präferenzen kann aber auch ein MUGA Scan erfolgen). Unabhängig von dem lokalen Normalbereich muss die LVEF \geq 55% sein

KURZPROTOKOLL **GeparDouze**

- Gebärfähige Frauen und männliche Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen müssen einwilligen, in Abstinenz (völliger Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) zu leben oder eine Methode der Kontrazeption anzuwenden, die eine Versagerquote von < 1% pro Jahr hat. Diese Methode muss für mindestens weitere 5 Monate nach der letzten Dosis von Atezolizumab/ Placebo bzw. weitere 12 Monate nach der letzten Chemotherapieapplikation angewendet werden. Eine Frau ist dann als gebärfähig anzusehen, wenn sie nicht postmenopausal ist, sie den postmenopausalen Status noch nicht erreicht hat (Amenorrhö über ≥ 12 kontinuierliche Monate ohne andere Ursache als die Menopause) und sich keiner chirurgischen Sterilisation unterzogen hat (Entfernung der Eierstöcke und/oder des Uterus). Beispiele für kontrazeptive Methoden mit einer Versagerquote von < 1% pro Jahr sind: Beidseitige Tubenligation, Sterilisation des männlichen Partners, IUDs. Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz muss in Relation zu der Dauer der klinischen Studie und dem bevorzugten und gewöhnlichen Lebensstil des Patienten regelmäßig evaluiert werden. Eine periodische Abstinenz (z.B. Kalender-, symptothermale, Ovulations- Methode sowie postovulatorische Methoden) und Koitus interruptus sind nicht akzeptierbare Methoden der Kontrazeption
 - Der Patient muss gewillt und fähig sein, den geplanten Arztvisiten, der geplanten Behandlung, den Laborabnahmen und den weiteren Prozeduren der Studie nachzukommen
- Ausschlusskriterien**
- Tumorektomie oder Lumpektomie vor Studieneintritt.
 - Feinnadelbiopsie (FNB) als alleinige Methode zur Diagnosesicherung von Brustkrebs.
 - Chirurgisches Axillastaging vor Randomisierung. Ausnahme: Eine FNB oder Stanzbiopsie eines axillären Lymphknotens ist bei jedem Patienten erlaubt. Eine Sentinelnodebiopsie bei Patientinnen mit klinisch negativer Axilla ist verboten.
 - Definitive klinische oder radiologische Hinweise für eine vorliegende Metastasierung.
 - Anamnese eines vorherigen kontralateralen Mammakarzinoms (Patienten mit synchronen und/oder vorherigen kontralateralen DCIS oder LCIS sind einschussfähig).
 - Anamnese eines vorherigen ipsilateralen, invasiven Mammakarzinoms oder eines ipsilateralen DCIS (Patienten mit synchronen oder vorherigen ipsilateralen LCIS sind einschussfähig).
 - Frühere maligne Krebserkrankungen (nicht Brustkrebs) mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 5 Jahren vor Studieneintritt (ausgenommen in-Situ Erkrankungen, welche nur durch eine Exzision behandelt wurden sowie Plattenepithel- und Basalzellkarzinome der Haut).
 - Bereits erfolgte Behandlung des aktuellen Mammakarzinoms vor Randomisierung inklusive Strahlentherapie, Chemotherapie oder zielgerichteter Therapie.
 - Vorherige Therapie mit Anthracyklinen oder Taxanen für jedwede maligne Erkrankung.

KURZPROTOKOLL GeparDouze

- Kardiale Erkrankung (Vorgeschichte einer und/oder aktive Erkrankung) die gegen eine Anwendung der Medikamente, die im Rahmen der Studie verwendet werden, spricht. Dies beinhaltet, ist aber nicht beschränkt auf: Aktive Herzerkrankungen: - Angina pectoris mit Notwendigkeit einer antianginösen Medikation; - Ventrikuläre Arrhythmien mit Ausnahme von benignen ventrikulären Extrasystolen; - Supraventrikuläre und nodale Arrhythmien die einen Herzschrittmacher erfordern oder die nicht mit einer Medikation kontrolliert sind; - Überleitungsstörungen, die einen Herzschrittmacher erfordern; - Herzklappenerkrankungen mit nachgewiesener Einschränkung der Herzfunktion; oder - Symptomatische Perikarditis. Vorgeschichte einer Herzerkrankung: - Myokardinfarkt, welcher anhand von erhöhten Herzenzymen oder einer persistierenden Abnormität der regionalen Herzwand in der Untersuchung der linksventrikulären Funktion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung festgestellt wurde; - Vorgeschichte einer nachgewiesenen Herzinsuffizienz; oder - Nachgewiesene Kardiomyopathie.
- Unkontrollierter Hypertonus definiert als dauerhafter systolischer Blutdruck (BD) > 150 mmHg oder diastolisch BD > 90 mmHg. (Patienten mit initial erhöhten BD sind einschlußfähig, sofern eine einleitende Therapie oder eine Anpassung der bereits bestehenden Medikation den BD auf die oben genannten Werte erniedrigt). Patienten mit = 3 BD- Medikamenten können nicht eingeschlossen werden.
- Vorgeschichte einer schweren allergischen, anaphylaktischen oder einer anderen Hypersensitivitäts- Reaktion auf chimäre oder humanisierte Antikörper oder Fusionsproteine
- Bekannte Hypersensitivität auf Biopharmazeutika, die in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert werden
- Bekannte Allergie oder Hypersensitivität auf Bestandteile der Arzneiformulierung von Atezolizumab.
- Bekannte Allergie oder Hypersensitivität auf Bestandteile der Arzneiformulierung von Epirubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Carboplatin oder Paclitaxel.
- Bekannte Allergie oder Hypersensitivität auf eine liposomale oder pegylierte Arzneiformulierung von G-CSF.
- Aktive oder Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung oder einer Autoimmundefizienz, einschließlich aber nicht begrenzt auf Myasthenia Gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischer Lupus erythematosus, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen, Antiphospholipid- Syndrom, Wegener Granuomatose, Sjögren- Syndrom, Guillain-Barré Syndrom oder Multiple Sklerose (siehe Appendix B) mit Ausnahmen
- Vorgeschichte einer idiopathischen pulmonalen Fibrose, organisierenden Pneumonie (z.B Bronchiolitis obliterans), einer medikamentös induzierte Pneumonitis, einer idiopathischen Pneumonitis oder Hinweise für eine aktive Pneumonitis im Thorax- CT des Screenings
- Patienten mit positivem HIV-Test
- Aktive Hepatitis B (HBV) Virusinfektion, definiert als Vorhandensein eines positiven Hepatitis B Oberflächen Antigen (HBsAg)- Tests im Screening. Patienten mit einer vorherigen oder abgeheilten HBV Infektion, definiert als negativer HBsAg Test und positiver totaler Hepatitis B core Antikörper (HBcAk)- Test im Screening können eingeschlossen werden, wenn eine aktive Hepatitis B Infektion auf dem Boden einer viralen HBV- DNA Bestimmung ausgeschlossen ist (lokale Grenzwerte).
- Aktive Hepatitis C Virusinfektion (HCV), definiert als Vorhandensein eines positiven HCV Antikörper- Tests während dem Screening, welcher durch eine positive Polymerasekettenreaktion (PCR) für HCV- RNA bestätigt wurde
- Patienten mit klinisch aktiver Tuberkulose

KURZPROTOKOLL **GeparDouze**

- Schwerwiegende Infektion innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung, einschließlich aber nicht begrenzt auf eine Hospitalisation auf Grund von Komplikationen einer Infektion, einer Bakteriämie oder einer schweren Pneumonie
- Vorherige allogene Stammzell- oder Organtransplantation.
- Verabreichung eines Lebendimpfstoffen innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung oder die voraussichtliche Notwendigkeit eines solchen Impfstoffes während der Studie. Der Patient muss einwilligen, dass er keine Lebendimpfstoffe (z.B FluMist) innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung, während der Behandlung oder innerhalb von 5 Monaten nach der letzten Dosis von Atezolizumab/Placebo erhält.
- Alle anderen Erkrankung, metabolischen Dysfunktionen, pathologische Befunde bei der körperlichen Untersuchung oder klinische Laborauffälligkeiten, die signifikante Hinweise auf eine Erkrankung oder Bedingung ergeben, die eine Kontraindikation für die Behandlung mit dem Studienmedikament darstellt oder die eine Interpretation der Ergebnisse beeinflussen könnte oder die für den Patienten ein höheres Risiko an Komplikationen während der Behandlung darstellen könnte.
- Vorherige Therapie mit einem CD137 Agonisten oder einer Immuncheckpointinhibitor - Therapie , einschließlich therapeutischen Anti- CD40, Anti- CTLA-4, Anti- PD-1 und Anti-PD-L1 Antikörpern.
- Behandlung mit systemischen immunsuppressiven Medikamenten (einschließlich aber nicht limitiert auf Interferone, IL-2) innerhalb 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Medikamentes (was auch immer länger dauert) vor Randomisierung.
- Behandlung mit systemischen immunsuppressiven Medikamenten (einschließlich aber nicht limitiert auf Prednisolon, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und AntiTumor Nekrose [anti-TNF] Faktor Medikamente) innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung oder erwartete Notwendigkeit für eine immunsuppressive Medikation während der Studie.
- Erkrankungen des Nervensystems (Parästhesien, periphere motorische Neuropathie oder periphere sensorische Neuropathie) > Grad 2 nach CTCAE v4.0.
- Symptomatische periphere Ischämie.
- Schwangerschaft oder Stillen zum Zeitpunkt der Randomisierung oder das Vorhaben während der Studie schwanger zu werden. (Hinweis: Ein negative Schwangerschaftstest im Serum muss innerhalb 14 Tagen vor Randomisierung vorliegen)
- Anwendung eines anderen Studienmedikamentes innerhalb 28 Tagen vor Randomisierung.

Alter	18 Jahre und älter
Molekularer Marker	HER2/neu neg. Triple neg (HER2/ER/PR neg) ER/PR neg.
Sponsor	German Breast Group Roche Pharma AG
Registrierung in anderen Studienregistern	ClinicalTrials.gov NCT03281954 EudraCT 2017-002771-25 (primäres Register)
Links	Studiendokumente zum Download (roXtra)