

KURZPROTOKOLL **Penelope**

Öffentlicher Titel	Phase-III-Studie zu Palbociclib bei ER pos, Her2 neg Brustkrebspatientinnen mit hohem Rezidivrisiko nach neoadjuvanter Chemotherapie
Wissenschaftl. Titel	Phase-III-Studie zur Evaluierung von Palbociclib (PD-0332991), einem Cyclin-abhängigen-Kinase-(CDK)-4/6-Inhibitor, bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, primärem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach neoadjuvanter Chemotherapie
Kurztitel	Penelope
Studienart	multizentrisch, randomisiert, zweiarmig, einfach verblindet
Studienphase	Phase III
Erkrankung	Geschlechtsorgane: Brustkrebs: Zweitlinie oder höher
Ziele	- Vergleich des invasiven krankheitsfreien Überlebens (iDFS) von Palbociclib mit Placebo bei Patientinnen mit invasivem Resttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie und Residualtumor mit hohem CPS-EG Score, die eine adjuvante endokrine Standardtherapie bei HR-positiven/HER2-negativem primären Mammakarzinom erhalten. - Vergleich zwischen beiden Armen: iDFS (unter Nichtberücksichtigung der Zweitkarzinome) - Gesamtüberleben (OS) - Fernmetastasen-freies Überleben (DDFS) - Lokoregionär Rückfallfreies Überleben (LRRFS) - iDFS in Patienten mit reinen luminal-B Tumoren (definiert durch z.B. PAM50 oder jeden anderen, zum Zeitpunkt der Analyse kommerziell erhältlichen Test) - Compliance und Sicherheit nach NCI-CTCAE Version 4.0 - Lebensqualität und andere sog. „Patient Reported Outcome“ Analysen - Gesundheitsökonomie - Untersuchung von potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen (DDI) für Palbociclib mit endokrinen Kombinationstherapien - Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Expositions- und Wirksamkeit- und/oder Nebenwirkungen
Einschlusskriterien	- Schriftliches Einverständnis vor Beginn jeglicher studienspezifischer Untersuchungen, (dies schließt die Kooperationsbereitschaft der Patientin hinsichtlich der protokollgemäßen Verfahren mit ein) nach lokal gültigen regulatorischen Richtlinien. - Einverständnis und Möglichkeit der Bereitstellung eines gelagerten Formalin-fixierten in Paraffin-eingebetteten Gewebeblocks (FFPE) oder eines Teilblocks von der Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie und einer Stanzbiopsie vor Start der neoadjuvanten Chemotherapie. Diese werden für die zentralisierte, retrospektive Bestätigung des Hormon- und HER2-Status und zur Evaluierung der Korrelation zwischen Genen, Proteinen und mRNAs (welche relevant für den Zellzyklus und die Sensitivität/Resistenz auf die zu untersuchenden Substanz sind) verwendet. - Histologisch bestätigtes unilaterales oder bilaterales primäres invasives Karzinom der Brust. - Invasiver Resttumor nach der Chemotherapie, entweder in der Brust und/oder den Lymphknoten. - Zentral bestätigter Hormonrezeptor-positiver ($\geq 1\%$ ER und/oder PR positiv gefärbte Zellen) und HER-negativer Status (IHC-Score 0-1 oder ISH (in-situ Hybridisierung (ISH) Ratio < 2.0), bevorzugt bestätigt am residualen Brustgewebe oder der Core Biopsie, alternativ am residualen Lymphknotengewebe. Im Falle eines bilateralen Mammakarzinoms muss der Status für beide Seiten bestätigt sein.

KURZPROTOKOLL

Penelope

- Zentral bestimmtes Ki-67-, pBR- und Cylcin D1, aus dem residualen Brustgewebe oder, wenn nicht möglich, aus dem residualen Lymphknoten.
 - Patienten müssen eine neoadjuvante Chemotherapie für mindestens 16 Wochen erhalten haben. In dieser Therapiezeit muss mindestens eine 6 wöchige taxanhaltige neoadjuvante Therapie enthalten sein. (Ausnahme: Für Patienten mit einem Progress nach mind. 6 Wochen der taxanhaltigen neoadjuvanten Therapie (z.B. 2x TAC) ist eine gesamte Therapy Periode von weniger als 16 Wochen ausreichend.)
 - Adäquate Operation mit Resektion des gesamten Resttumors und ipsilateraler axillärer Lymphknotendisektion. Histologische Komplettresektion (R0) des invasiven und nicht invasiven (DCIS) Tumors ist notwendig für den Fall der brusterhaltenden Operation als finale Behandlung. Kein Beweis für die Resterkrankung (R2) ist nach totaler Mastektomie erforderlich (R1 Resektion ist in Ausnahmefällen akzeptabel). Eine axilläre Dissektion ist bei Patienten mit negativer Sentinellymphknotenbiopsie vor (pN0, pN+(mic)) oder nach (ypN0, ypN+(mic)) neoadjuvanter Chemotherapie nicht notwendig.
 - Weniger als 16 Wochen Zeit zwischen der letzten (finalen) Operation oder weniger als 10 Wochen nach Beendigung der Radiotherapie (je nachdem, was zuletzt auftritt) und dem Datum der Randomisierung.
 - Beendigung der adjuvanten Radiotherapie. Radiotherapie der Brust ist bei allen Patienten indiziert, bei denen eine brusterhaltende Operation durchgeführt wurde und bei allen Patienten mit cT3/cT4, R1 oder ypN+ nach Mastektomie.
 - Keine klinischen Anzeichen für Rezidiv oder Metastasen während oder nach präoperativer Chemotherapie. Lokale Progression während der Chemotherapie ist kein Ausschlusskriterium.
 - Ein klinisch-pathologisches Stadium-Östrogen/Grad (CPS-EG) Score von ≥ 3 kalkuliert unter Berücksichtigung des lokalen Estrogenrezeptor Status und Grades entweder anhand einer Core Biopsie, welche vor Beginn der neoadjuvanten Therapie entnommen wurde oder anhand des Operationspräparats (siehe Kapitel 21.1).
 - Alter bei Diagnose mindestens 18 Jahre.
 - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 0 oder 1.
 - Abklingen aller akuten Nebenwirkungen der vorausgegangenen Behandlungen (Chemotherapie, Operation, Bestrahlung) auf NCI-CTCAE Version 4.0 Grad 1 (Ausnahme Alopezie oder andere Nebenwirkungen, die nach Meinung des Arztes kein Sicherheitsrisiko darstellen).
 - Geschätzte Überlebensdauer von mindestens 5 Jahren unabhängig von der Brustkrebserkrankung.
 - Die Patientin muss die Bereitschaft haben, vereinbarte Besuche, Behandlungen und Follow-up Termine einzuhalten. Patienten, die in dieser Studie registriert sind, müssen am teilnehmenden Prüfzentrum behandelt werden, welches durch den Hauptprüfer oder den Stellvertreter der Prüfstelle gewährleistet ist.
- Ausschlusskriterien**
- Bekannte schwere Hypersensitivitätsreaktionen gegen Präparate ähnlich Palbociclib- oder Palbociclib/Placebo-Hilfsstoffen oder gegen die endokrine Behandlung.
 - Inadäquate Organfunktionen unmittelbar vor der Randomisierung inklusive: Hämoglobin $< 10 \text{ g/dL}$ (100 g/L); ANC $< 2000/\text{mm}^3$ ($< 2.0 \times 10^9/\text{L}$); Platelets $< 100,000/\text{mm}^3$ ($< 100 \times 10^9/\text{L}$); AST and/or ALT $> 1.5 \times$ über Normalwerte (UNL); Alkalische Phosphatase $> 2.5 \times$ UNL; Gesamtserumbilirubin $> 1.25 \times$ UNL; Serumkreatinin $< 1.25 \times$ UNL oder geschätzte Kreatinin Clearance $< 60 \text{ mL/min}$ kalkuliert nach der Standardmethode der Institution; schwere und relevante Co-Morbidität, welche die Studienteilnahme beeinflussen könnte.
 - Verdacht auf Infektionen einschließlich Wundinfektionen, HIV, Hepatitis.

KURZPROTOKOLL

Penelope

- EKG: QTc > 480 msec oder eine persönliche oder familiäre Vorgeschichte eines langen oder kurzen QT-Syndroms, Brugada-Syndrom oder bekannte Vorgeschichte einer QTc-Verlängerung oder Torsade de Pointes (TdP).
- Unkontrollierte/instabile Elektrolytstörungen, die die Effekte eines QTc-verlängernden Arzneimittels verschlimmern können (z.B. Hypokalzämie, Hypokalämie, Hypomagnesiämie).
- Jede der folgenden Erkrankungen, die innerhalb der letzten 6 Monaten vor Randomisierung: Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, andauernde Herzrhythmusstörungen nach NCI CTCAE Version 4.0 Grad 2, jede Art von Vorhofflimmern jeglichen Schweregrades, Koronararterienbypass, symptomatische Herzinsuffizienz, Apoplex einschließlich transitorische ischämische Attacke oder symptomatische Lungenarterienembolie.
- Aktive entzündliche Darmerkrankung oder chronische Diarrhoe, Kurzdarmsyndrom oder jede Operation des oberen Gastrointestinaltraktes einschließlich Magenresektion.
- Frühere Krebserkrankung (einschließlich invasives Mammakarzinom und DCIS der Mamma) innerhalb von 5 Jahren vor Randomisierung, ausgenommen kurativ behandeltes Basalzellkarzinom der Haut und in-situ Cervixcarzinom.
- Akute schwere oder unkontrollierte, systemische Erkrankungen (z.B. Diabetes Mellitus). incl. psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen, Laborabnormalitäten, die die Studienteilnahme zu einem Risiko werden lassen bzw. die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen oder die Compliance der Patientinnen beeinträchtigen.
- Suizidales Verhalten (innerhalb des letzten Jahres).
- Schwangerschaft oder Stillzeit. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate nicht-hormonelle Verhütungsmethode (Barrieremethoden, intra-uterine kontrazeptive Pessare, Sterilisierung) während der gesamten Studienbehandlung und bis 6 Monate danach anwenden. Ein Serumschwangerschaftstest muss negativ sein für alle prämenopausale Frauen und Frauen mit einer Amenorrhöe von weniger als 12 Monaten.
- Größere Operation innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung.
- Vorangegangene endokrine Behandlung zusätzlich zu der neoadjuvanten Chemotherapie ist erlaubt. Eine adjuvante endokrine Behandlung kann jeder Zeit nach der Operation begonnen werden.
- Vorherige Behandlung mit einem CDK 4/6-Inhibitor.
- Patienten, die innerhalb der letzten 7 Tage vor Randomisierung und / oder gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt wurden, welche bekannte starke CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind (siehe Appendix 21.3 Prüfplan), Proton Pumpen Inhibitoren (siehe 6.3.3 und 12.5.1) oder Arzneimittel, welche das QT-Intervall verlängern (siehe Appendix 21.4 Prüfplan).
- Gleichzeitige Behandlung mit anderen experimentellen Arzneimitteln. Teilnahme an anderen klinischen Studien mit einem investigativen, nicht-vermarkteten Arzneimittel innerhalb von 30 Tagen vor Studieneintritt.
- Männliche Patienten.

Alter	18 Jahre und älter
Molekularer Marker	HER2/neu neg./ER pos. HER2/neu neg./PR pos.
Fallzahl	1100
Sponsor	German Breast Group
Registrierung in anderen Studienregistern	ClinicalTrials.gov NCT01864746 EudraCT 2013-001040-62