

**Phase-III-Studie zur postneoadjuvanten Behandlung mit dem Antikörper-Medikamenten-Konjugat Sacituzumab Govitecan bei Frauen mit frühem, HER2-negativem Brustkrebs und hohem Rückfallrisiko nach einer Standardbehandlung im neoadjuvanten Setting - SASCIA**

**Eine Studie der  
German Breast Group (GBG) in Zusammenarbeit mit der AGO-B**

**GBG 102**

**EudraCT #: 2019-004100-35**

**Protokollversion: 1.0**  
**Datum der Protokollversion: 26-Feb-2020**

**Vertraulich:**

Die in dieser Synopse enthaltenen Informationen und Daten enthalten Geschäftsgeheimnisse und vertrauliche Informationen, die Eigentum der GBG Forschungs GmbH und der NSABP sind. Ohne die schriftliche Genehmigung der GBG Forschungs GmbH ist keine Person berechtigt, diese zu veröffentlichen. Diese Beschränkungen der Offenlegung gelten gleichermaßen für alle zukünftigen Informationen, die Ihnen zur Verfügung gestellt werden und die als privilegiert oder vertraulich bezeichnet werden. Dieses Material kann an Ihre Mitarbeiter und Mitarbeiter weitergegeben und von diesen verwendet werden, soweit dies für die Durchführung der klinischen Studie nötig ist.

## Protokoll Synopsis

<b>Titel</b>	<b>Phase-III-Studie zur postneoadjuvanten Behandlung mit dem Antikörper-Medikamenten-Konjugat Sacituzumab Govitecan bei Frauen mit frühem, HER2-negativem Brustkrebs und hohem Rückfallrisiko nach einer Standardbehandlung im neoadjuvanten Setting - SASCIA</b>																																								
<b>Studiencode</b>	GBG 102																																								
<b>EudraCT-Nummer</b>	2019-004100-35																																								
<b>Sponsor</b>	GBG Forschungs GmbH																																								
<b>Phase</b>	III																																								
<b>Begründung der Studie</b>	<p>Eine neoadjuvante Chemotherapie (NACT) ermöglicht die Überwachung des Tumoransprechens auf die Behandlung und eine pathologische Komplettremission (pCR) ist mit einem besseren Überleben verbunden. Dieser Zusammenhang zeigt sich am stärksten bei Patienten mit dem aggressivsten Subtyp, nämlich bei Patienten mit dreifach-negativem Brustkrebs (TNBC). Patienten mit einem TNBC, die keine pCR erreichen, haben ein 5-Jahres Ereignis-freies Überleben (EFS) von etwa 50% (Hahnen JAMA Oncol 2017; Sikov JCO 2015; Petrelli BCRT 2014). Der Zusammenhang zwischen pCR und Prognose ist bei HR-positiven/HER2-negativen Patienten weniger ausgeprägt. Das CPS+EG Scoring-System ermöglicht für diese Patienten eine verbesserte Einschätzung der Prognose nach neoadjuvanter Chemotherapie, unter Berücksichtigung des klinischen Stadiums, des pathologischen Stadiums nach der Behandlung, des Östrogenrezeptor-Status und des Gradings. So können Patienten mit hohem Rückfallrisiko für eine postneoadjuvante Therapie ausgewählt werden (Marme F Eur J Cancer 2016). Patienten mit TNBC, die keine pCR erreichen, sowie Patienten mit HR-positiven/HER2-negativen Tumoren und einem CPS+EG-Score von <math>\geq 3</math> oder 2/ypN+ haben ein hohes Rückfallrisiko (Abbildung 1), was zusätzliche experimentelle Therapien nach NACT erfordert.</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin: 0 auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>12</th> <th>24</th> <th>36</th> <th>48</th> <th>60</th> <th>72</th> <th>84</th> <th>96</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All</td> <td>1829</td> <td>1568</td> <td>1269</td> <td>1071</td> <td>872</td> <td>623</td> <td>300</td> <td>217</td> <td>129</td> </tr> <tr> <td>TNBC</td> <td>993</td> <td>807</td> <td>617</td> <td>506</td> <td>414</td> <td>284</td> <td>113</td> <td>80</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>HR+</td> <td>836</td> <td>761</td> <td>652</td> <td>565</td> <td>458</td> <td>339</td> <td>187</td> <td>137</td> <td>80</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p><b>Abbildung 1</b> Überleben von HER2-negativen Brustkrebspatienten ohne pCR. TNBC ohne pCR und HR-positiv ohne pCR und CPS+EG <math>\geq 3</math> oder CPS+EG 2 und ypN+. Daten aus 4 prospektiven, randomisierten deutschen neoadjuvanten Studien (n=1829).</p>		0	12	24	36	48	60	72	84	96	All	1829	1568	1269	1071	872	623	300	217	129	TNBC	993	807	617	506	414	284	113	80	49	HR+	836	761	652	565	458	339	187	137	80
	0	12	24	36	48	60	72	84	96																																
All	1829	1568	1269	1071	872	623	300	217	129																																
TNBC	993	807	617	506	414	284	113	80	49																																
HR+	836	761	652	565	458	339	187	137	80																																

<p><b>Begründung der Studie</b></p>	<p>Es gibt Hinweise, dass die postneoadjuvante Therapie das Überleben signifikant verbessern kann. Erste Daten stammen aus der CREATE X-Studie, in der Patienten mit Resttumoren nach NACT entweder zu Capecitabin oder zur Beobachtung randomisiert wurden (Masuda N NEJM 2017). Im Rahmen von CREATE X wurden HER2-negative Patienten behandelt und die Studie konnte eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) und des Gesamtüberlebens (OS) zeigen. Dies war vor allem auf die TNBC-Untergruppe beschränkt.</p> <p>Kürzlich zeigte die randomisierte postneoadjuvante Phase-III-Studie KATHERINE ein verbessertes invasives krankheitsfreies Überleben bei HER2-positiven Patienten ohne pCR nach Vorbehandlung mit Trastuzumab +/- Pertuzumab, die postoperativ mit T-DM1 (einem Antikörper-Medikamenten-Konjugat) statt mit Trastuzumab behandelt wurden. Dies führte in Folge zur Zulassung von T-DM1 in diesem Krankheitssetting (von Minckwitz G NEJM 2017).</p> <p>Bei Patienten mit TNBC liegen die pCR-Raten mit modernen platinhaltigen Behandlungsschemata bei etwa 53%. Daher bleiben fast 50% der Patienten mit TNBC nach NACT einem hohen Rückfallrisiko ausgesetzt und sind Kandidaten für postneoadjuvante Strategien.</p> <p>Der postneoadjuvante Ansatz vermeidet im Gegensatz zur adjuvanten Behandlung (z.B. ALTTO, Aphinity) (Piccart-Gebhart M JCO 2016; von Minckwitz G NEJM 2017) eine Überbehandlung, es werden weniger Studienpatienten benötigt und das Risiko einer negativen Studie aufgrund fehlender Events wird durch die Auswahl einer geeigneten Hochrisikopopulation reduziert.</p> <p>Im Gegensatz zu neoadjuvanten Studien, die bisher hauptsächlich für pCR-Raten gepowert wurden, werden in postneoadjuvanten Studien für Patienten relevante Überlebensendpunkte evaluiert. Postneoadjuvante Studien sind wahrscheinlich besser geeignet, um neue Brustkrebstherapien in die klinische Praxis einzuführen.</p> <p>Sacituzumab Govitecan hat eine beispiellose Aktivität bei stark vorbehandelten Patienten mit metastasierendem TNBC und HR-positivem/HR-negativem Brustkrebs gezeigt, und das sogar nach vorheriger Therapie mit Immun-Checkpoint-, CDK4/6- und mTOR- Inhibitoren (Bardia A NEJM 2019; Bardia A JCO 2018). Sacituzumab Govitecan ist ein Präparat mit starker Aktivität gegen hochresistente Klone bei metastasiertem Brustkrebs. In Folge stellt es unabhängig vom HR-Status eine ideale Therapie bei resistentem Tumorrest nach einer neoadjuvanten Standardtherapie dar.</p> <p>Die vorgeschlagene klinische Studie untersucht die Aktivität von Sacituzumab Govitecan bei HER2-negativen Patienten mit hohem Rückfallrisiko nach NACT.</p>
<p><b>Studienübersicht</b></p>	<p>Prospektive, multizentrische, randomisierte, offene, Phase III Studie im Paralleldesign an Patienten mit HER2-negativem Brustkrebs und Resttumor nach NACT. Die Patienten werden 1:1 randomisiert zu:</p> <p><b>Arm A:</b> Sacituzumab Govitecan (Tag 1, 8 q3w für acht Zyklen)</p> <p><b>Arm B:</b> Behandlung nach ärztlicher Wahl (TPC: Capecitabin oder platinbasierte Chemotherapie für acht Zyklen oder Beobachtung)</p> <p>Die Behandlung wird in beiden Armen für acht Zyklen durchgeführt.</p> <p>Bei Patienten mit HR-positivem Brustkrebs wird die endokrine Therapie nach den lokalen Leitlinien durchgeführt. Der Beginn der endokrinen Therapie liegt im Ermessen des Prüfers. Es wird jedoch empfohlen, die endokrine Therapie bei Patienten ohne zusätzliche Chemotherapie nach der Operation/Strahlentherapie zu beginnen.</p>

<b>Prüfsubstanz (IMP)</b>	Sacituzumab Govitecan 10 mg/kg Körpergewicht an den Tagen 1 und 8 q3w.
<b>Non-IMP</b>	Capecitabin 2000 mg/m <sup>2</sup> Tag 1-14, gefolgt von einer Woche Pause für acht Zyklen. Carboplatin AUC 5 q3w oder AUC 1.5 wöchentlich für acht x 3 Zyklen a 3 Wochen.
<b>Primäres Ziel und Endpunkt</b>	<p>1. Invasives krankheitsfreies Überleben  <u>Ziel:</u> Vergleich des invasiven krankheitsfreien Überlebens (iDFS) zwischen Patienten, die mit Sacituzumab Govitecan behandelt werden, und Patienten, die nach ärztlicher Wahl behandelt werden.  <u>Endpunkt:</u> iDFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten iDFS-Ereignis: lokales invasives Rezidiv nach Mastektomie, lokales invasives Rezidiv in der ipsilateralen Brust nach Lumpektomie, regionales Rezidiv, distantes Rezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, zweites Primärkarzinom (nicht-Brust, ausgenommen Platten- oder Basalzellkarzinom der Haut) oder Tod durch eine beliebige Ursache (Hudis JCO 2007).</p>
<b>Sekundäre Ziele und Endpunkte</b>	<p>1. Gesamtüberleben (sekundärer Hauptendpunkt)  <u>Ziel:</u> Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen beiden Gruppen.  <u>Endpunkt:</u> OS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus irgendeiner Ursache.</p> <p>2. Distantes krankheitsfreies Überleben (DDFS)  <u>Ziel:</u> Vergleich des entfernten krankheitsfreien Überlebens (DDFS) zwischen beiden Gruppen.  <u>Endpunkt:</u> DDFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum distanten Wiederauftreten der Erkrankung, einem primären invasiven Zweitkarzinom (nicht-Brustkrebs, ausgenommen Platten- oder Basalzellkarzinom der Haut) und dem Tod durch eine beliebige Ursache.</p> <p>3. Lokoregionäres rezidivfreies Intervall  <u>Ziel:</u> Vergleich des lokoregionären rückfallfreien Intervalls (LRRFI) zwischen beiden Gruppen.  <u>Endpunkt:</u> LRRFI ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einem lokoregionären (ipsilaterale Brust (invasiv), ipsilaterale Brustwand, lokale/regionale Lymphknoten) Wiederauftreten der Krankheit oder einem invasiven kontralateralen Brustkrebs, je nachdem, was zuerst eintritt. Ein distantes Rezidiv, Zweitkarzinome und Tod gelten als konkurrierende Risiken und werden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>4. <u>Ziel:</u> Vergleich von iDFS und OS in den stratifizierten Untergruppen <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR-negativ vs. HR-positiv</li> <li>• ypN+ vs. ypN0.</li> </ul> </p> <p>5. <u>Ziel:</u> Zum Vergleich von iDFS und OS in explorativen Untergruppen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Platintherapie (TNBC)</li> <li>• Vorherige Immun-Checkpointinhibitor-Therapie (TNBC)</li> <li>• Experimenteller Arm vs. Systemtherapie in TPC in TNBC</li> <li>• Niedriger vs. hoher Trop-2-Expression (cut off wird im SAP definiert).</li> </ul> </p> <p>6. Sicherheit  <u>Ziel:</u> Vergleich der Sicherheit zwischen den beiden Gruppen.  <u>Endpunkt:</u> Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen, die nach NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 eingestuft sind.</p> <p>7. Compliance</p>

	<p><u>Ziel:</u> Erhebung und Vergleich der Compliance bei der Behandlung zwischen beiden Armen.</p> <p>Endpunkt: Dosisdichte, Dosisreduktionen, Dosisverzögerungen, Behandlungsunterbrechungen und Behandlungsabbrüche.</p> <p>8. Patient reported outcome und Lebensqualität</p> <p><u>Ziel:</u> Vergleich von Patient Reported Outcome (PRO) und Lebensqualität (QoL) zwischen beiden Gruppen.</p> <p><u>Endpunkt:</u> Vom Patienten berichtete brustkrebsspezifische QoL, gemessen mit FACT-B; Die funktionelle Beurteilung der kognitiven Funktionen wird mit FACT-cog gemessen; Die von den Patienten berichtete allgemeine QoL wird anhand von EQ-5D-5L bewertet.</p>
<p><b>Translationale Forschungsziele</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der ctDNA-Dynamik als frühzeitiger Prädiktor der ctDNA-Clearance (einschließlich der Zeit bis zur ctDNA-Clearance) bei ctDNA-positiven Patienten.</li> <li>• Untersuchung des prädiktiven Wertes von Markern (einschließlich Immunmarkern) für Sacituzumab Govitecan</li> <li>• Beurteilung von UGT1A1 oder Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPYD) und weiteren Genotypen (z.B. <i>gBRCA</i>).</li> <li>• Untersuchung der Wirksamkeit und Toxizität in Varianten von UGT1A1 oder DPYD.</li> <li>• Beurteilung der ctDNA zu Beginn der Therapie, während der Behandlung und des Follow-Ups.</li> </ul>
<p><b>Auswahl der Patienten</b></p>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung und vor Beginn von im Protokoll festgelegten, studienspezifischen Prozeduren, einschließlich der erwarteten Zusammenarbeit des Patienten bei der Behandlung und während des Follow-Ups, muss gemäß den lokalen behördlichen Anforderungen eingeholt und dokumentiert werden.</li> <li>2. Alter bei Diagnose mindestens 18 Jahre.</li> <li>3. Die Bereitschaft und Fähigkeit, archiviertes formalinfixiertes paraffineingebettetes Gewebe (FFPE) von der Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie und aus der Stanzbiopsie vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie bereitzustellen ist erforderlich. Dieses Gewebe wird für die zentrale prospektive Bestätigung des HR-Status, des HER2-Status, des Ki-67- und der tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs) und für die retrospektive explorative Korrelation zwischen Genen, Proteinen und mRNAs verwendet. Bei Patienten mit beidseitigem Karzinom müssen FFPE-Blöcke von beiden Seiten für die zentrale Untersuchung bereitgestellt werden.</li> <li>4. Histologisch durch Stanzbiopsie bestätigtes uni- oder bilaterales, primäres, invasives Brustkarzinom. Der führende Tumor muss vom Prüfer anhand der Einschlusskriterien für den jeweiligen Subtyp und des Risikostatus definiert werden.</li> <li>5. Zentral bestätigte HER2-Negativität (IHC-Wert 0-1 oder FISH-negativ nach ASCO/CAP-Richtlinie) und entweder <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR-positive (<math>\geq 1\%</math> positiv gefärbte Zellen) Erkrankung oder</li> <li>• HR-negative (<math>&lt; 1\%</math> positiv gefärbte Zellen) Erkrankung.</li> </ul> </li> </ol> <p>Dies wird vorzugsweise am Gewebe des invasiven Resttumors der Brust nach</p>

	<p>neoadjuvanter Chemotherapie oder, wenn nicht möglich, am residualen Tumor der Lymphknoten untersucht. Wenn diese nicht auswertbar sind, wird das Gewebe der diagnostischen Biopsie verwendet. Bei bilateralem Brustkrebs muss die HER2-Negativität für beide Seiten bestätigt werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Patienten mit invasiven Resttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie und hohem Rezidivrisiko, definiert durch eine der folgenden zwei Optionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für HR-negative Erkrankung: jeglicher invasiver Resttumor &gt; ypT1mi</li> <li>• Für HR-positive Erkrankungen: CPS+EG-Score <math>\geq 3</math> oder CPS+EG-Score 2 und ypN+ unter Verwendung des lokalen ER-Status und des Gradings, der auf Basis von Stanzbiopsien vor Beginn der neoadjuvanten Behandlung ermittelt wurde.</li> </ul> </li> <li>7. Keimbahn BRCA1/2 mutiert oder Wildtyp oder unbekannt.</li> <li>8. Angemessene chirurgische Behandlung einschließlich Resektion der klinisch evidenten Erkrankung und ipsilateraler axillärer Lymphknotenoperation. Eine Sentinelknotenbiopsie vor NACT ist nicht empfohlen. Eine Axillardissektion vor NACT ist nicht erlaubt. Eine Axilladissektion ist bei Patienten mit einer negativen Sentinelknotenbiopsie vor (pN0, pN+(mic)) oder nach (ypN0, ypN+(mic)) neoadjuvanter Chemotherapie nicht erforderlich. Eine histologische Komplettresektion (R0) aller invasiven und in situ Tumore ist erforderlich.</li> <li>9. Die Patienten müssen 16 Wochen lang eine neoadjuvante taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben. Diese kann auch Anthrazykline beinhalten. Der Zeitraum der Taxangabe der neoadjuvanten Chemotherapie muss mindestens 6 Wochen umfassen. Für Patienten mit lokaler Progression, die nach mindestens 6 Wochen taxanhaltiger neoadjuvanter Chemotherapie aufgetreten ist, ist auch eine Gesamtbehandlungsdauer von weniger als 16 Wochen zulässig.</li> <li>10. Keine klinischen Hinweise für ein lokoregionäres oder distantes Rezidiv während oder nach der neoadjuvanten Chemotherapie. Ein lokaler Progress während der Chemotherapie ist kein Ausschlusskriterium, wenn eine angemessene lokale Kontrolle erreicht werden konnte.</li> <li>11. Im Falle einer lokoregionären Progression während der neoadjuvanten Therapie müssen Fernmetastasen vor Beginn der Studie durch eine geeignete Bildgebung (CT/MRI empfohlen) ausgeschlossen werden.</li> <li>12. Eine Immun-Checkpointinhibitor-/Immuntherapie ist während der neoadjuvanten Therapie erlaubt.</li> <li>13. Ein Abstand von weniger als 16 Wochen zwischen dem Datum der letzten Operation oder von weniger als 10 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie (je nachdem, was zuletzt eintritt) und dem Datum der Randomisierung ist erforderlich.</li> <li>14. Die Strahlentherapie sollte vor Beginn der Studienbehandlung durchgeführt werden. Die Strahlentherapie der Restbrust sowie der Thoraxwand und der Lymphknoten muss bei allen Patienten nach den lokalen Leitlinien durchgeführt werden. Eine Strahlentherapie ist bei allen Patienten mit cT3/4 oder ypN+ Krankheit, die durch Mastektomie behandelt wurden, indiziert.</li> <li>15. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0 oder 1.</li> </ol>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>16. Rückbildung aller akuten toxischen Nebenwirkungen der vorherigen Krebsbehandlung oder des chirurgischen Verfahrens oder der Strahlentherapie auf NCI CTCAE Version 5.0 Grad <math>\leq 1</math> (mit Ausnahme von Alopezie oder anderen Toxizitäten, die nach dem Ermessen des Prüfers kein Sicherheitsrisiko für die Patienten darstellen).</p> <p>17. Geschätzte Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren unabhängig von der Diagnose Brustkrebs.</p> <p>18. Der Patient muss für geplante Besuche, Behandlungen und Nachuntersuchungen zugänglich sein.</p> <p>19. Die normale Herzfunktion nach einer neoadjuvanten Chemotherapie muss nach lokalen Leitlinien bestätigt werden. Die Ergebnisse für LVEF müssen über der normalen Grenze der Institution liegen.</p> <p>20. Laboranforderungen:</p> <p>Hämatologie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 1,5 \times 10^9 / L</math></li> <li>• Blutplättchen <math>\geq 100 \times 10^9 / L</math></li> <li>• Hämoglobin <math>\geq 10 \text{ g/dL}</math> (<math>\geq 6,2 \text{ mmol/L}</math>)</li> </ul> <p>Hepatische Funktion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt-Bilirubin <math>&lt; 1,25 \times \text{UNL}</math></li> <li>• AST und ALT <math>\leq 1,5 \times \text{UNL}</math></li> <li>• Alkalische Phosphatase <math>\leq 2,5 \times \text{UNL}</math></li> </ul> <p>Nierenfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 1,25 \times \text{UNL}</math> Kreatinin. Sollte der Wert über UNL liegen, muss die Kreatinin-Clearance <math>\geq 30 \text{ ml/min}</math> (nach Cockcroft-Gault liegt) sein.</li> </ul> <p>21. Negativer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung für alle gebärfähigen Frauen. Eine Frau gilt als gebärfähig, wenn sie nicht postmenopausal ist. Postmenopausal ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 60</math> Jahre</li> <li>• Alter <math>&lt; 60</math> Jahre und über <math>\geq 12</math> Monate kontinuierliche Amenorrhö ohne andere Ursache als die Menopause.</li> <li>• Operative Sterilisation (bilaterale Oophorektomie und/oder Hysterektomie).</li> </ul> <p>22. Für gebärfähige Frauen und Männer mit gebärfähigen Partnerinnen: Vereinbarung, abstinent zu bleiben (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder Verhütungsmethoden anzuwenden, die während der Behandlungszeit und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis von Sacituzumab Govitecan zu einer Versagerrate von <math>&lt; 1\%</math> pro Jahr führen; für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis von Capecitabin oder Carboplatin/Cisplatin für weibliche Patienten und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Capecitabin oder 6 Monate nach der letzten Dosis von Carboplatin/Cisplatin für männliche Patienten. Beispiele für nicht-hormonelle Verhütungsmethoden mit einer Ausfallrate von <math>&lt; 1\%</math> pro Jahr sind: bilaterale Tubenligatur; Sterilisation von männlichen Partnern; Intrauterinpeessar.</p> <p>23. Komplette Staginguntersuchung vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p><b>Auswahl der Patienten</b></p>	<p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktion auf eine der in diesem Protokoll verwendeten Inhaltsstoffe oder Substanzen.</li> <li>2. Patienten mit definitivem klinischem oder radiologischem Nachweis von Krebs im Stadium IV (Metastasierung) sind nicht zugelassen.</li> <li>3. Patienten mit einer Vorgeschichte von jeglichen Malignomen sind nicht zugelassen. Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Patient ist seit mindestens 5 Jahren krankheitsfrei und hat ein geringes Risiko für ein Wiederauftreten dieses Tumors.</li> <li>• CIS des Gebärmutterhalses, Basalzell- und Plattenepithelkarzinome der Haut.</li> </ul> </li> <li>4. Weibliche Patienten: Schwangerschaft oder Laktation zum Zeitpunkt der Randomisierung oder die Absicht, während der Studie oder bis zu 3 Monate nach Sacituzumab Govitecan bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Capecitabin oder Carboplatin/Cisplatin schwanger zu werden.</li> <li>5. Schwere und relevante Komorbidität, die mit der Anwendung von zytotoxischen Arzneimitteln oder der Teilnahme an der Studie interagieren würde, einschließlich Gilbert-(Meulengracht-)Syndrom, Crigler-Najjar-Syndrom, bekannte Hepatitis B, Hepatitis C, bekannte HIV-Positivität oder bekannte Autoimmunerkrankung (außer Diabetes, Vitiligo oder stabile Schilddrüsenerkrankung) und eine Infektion, die eine intravenöse Antibiotika-Therapie innerhalb von 1 Woche nach Studieneinschluss erfordert.</li> <li>6. Jede Bedingung, die die sichere Durchführung der Behandlung nach ärztlicher Wahl beeinträchtigt, falls der Patient in den TPC-Arm randomisiert wird.</li> <li>7. Bekannte oder vermutete Herzinsuffizienz (&gt;NYHA I) und/oder koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, die antianginale Medikamente erfordert, Vorgeschichte des Myokardinfarkts, Nachweis eines vorherigen Infarkts im EKG, unkontrollierte oder schlecht kontrollierte arterielle Hypertonie (d.h. BP &gt;150/90 mmHg unter Behandlung mit maximal drei blutdrucksenkenden Medikamenten), Rhythmusanomalien, die eine dauerhafte Behandlung erfordern (mit Ausnahme von chronischem Vorhofflimmern, das keinen Herzschrittmacher erfordert), klinisch bedeutsame Herzklappenerkrankungen, supraventrikuläre und nodale Arrhythmien, die einen Herzschrittmacher erfordern oder nicht medikamentös kontrolliert werden; Leitungsstörungen, die einen Herzschrittmacher erfordern.</li> <li>8. Vorgeschichte einer idiopathischen Lungenfibrose, einer organisierenden Lungenentzündung (z.B. Bronchiolitis obliterans), einer medikamenteninduzierten Lungenentzündung, einer idiopathischen Lungenentzündung oder einer aktiven Lungenentzündung im-CT-Thorax.</li> <li>9. Erhalt der attenuierten Lebendimpfung innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn oder innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der Chemotherapie.</li> <li>10. Vorgeschichte bedeutender neurologischer oder psychiatrischer Störungen, einschließlich psychotischer Störungen, Demenz oder Anfälle, die das Verständnis und die Erteilung einer informierten Einwilligung verhindern würden.</li> </ol>
-------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



	<p>11. Jede Bedingung, die nach Ansicht des Prüfers die Untersuchung der Studienbehandlung oder die Interpretation der Patientensicherheit oder der Studienergebnisse beeinträchtigen würde.</p> <p>12. Bekannte allergische Reaktionen auf Irinotecan.</p> <p>13. Gleichzeitige Behandlung mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronischen Kortikosteroiden vor dem Studieneintritt mit Ausnahme von intranasalen und inhalativen Kortikosteroiden oder systemischen Kortikosteroiden in physiologischen Dosen, die 10 mg/Tag Prednison oder einem gleichwertigen Kortikosteroide nicht überschreiten dürfen.</li> </ul>						
<p><b>Fallzahlbestimmung</b></p>	<p><b><u>Gesamtzahl der benötigten Patienten: N=1200</u></b></p> <p>Die Fallzahlberechnung basiert auf der Annahme, eine Verbesserung der 5-Jahres-iDFS-Rate von 60% auf 68,2% mit einer Power von 80% zu einem zweiseitigem Signifikanzniveau <math>\alpha</math> von 0.05 zu erkennen. Dies entspricht einem Hazard Ratio von 0.75. Unter der Annahme einer 3-jährigen Rekrutierungszeit mit einem 12-monatigen Anstieg der Rekrutierung bis zu einem Einschluss von 42 Patienten pro Monat in der Spitze sowie einem 3.2 Jahre dauernden Follow-Up nach Einschluss des letzten Patienten werden 385 Ereignisse erforderlich sein, um den angenommenen Unterschied zwischen den beiden Armen nachweisen zu können. Die endgültige Analyse wird 75 Monate nach Studienbeginn erwartet.</p> <p><u>Fallzahlbegründung:</u></p> <p>Die Fallzahlberechnung basiert auf der Analyse des primären Endpunkts iDFS und wurde auf Grundlage der folgenden Annahmen berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Zeit bis zum iDFS-Ereignis folgt annähernd einer Exponentialverteilung.</li> <li>• Die 5-Jahres-iDFS-Raten für die beiden Arme werden wie folgt angenommen:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="451 1207 1453 1281"> <thead> <tr> <th>5-Jahres-iDFS-Rate für TPC</th> <th>5-Jahres-iDFS-Rate für SG</th> <th>Äquivalent (HR)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60%</td> <td>68.2%</td> <td>0.75</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Zwischenanalysen für den primären Endpunkt:</u></p> <p>Zur Überprüfung einer überwältigenden Wirksamkeit wird eine Zwischenanalyse in der Studie durchgeführt. Dabei werden kritische Schranken nach O'Brien – Fleming basierend auf der Alpha-Spending-Function nach Lan-DeMets verwendet, um das vorgegebene <math>\alpha</math>-Niveau von 0.05 einhalten zu können.</p> <p>Die Zwischenanalyse findet statt, wenn 256 Ereignisse (2/3 der gesamten Ereignisse) eingetreten sind. Es wurde geschätzt, dass die Zwischenanalyse 54 Monate nach Studienbeginn erfolgen wird.</p> <p><u>Die Ziele der Zwischenanalyse sind:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Sicherheit, einschließlich aller unerwarteten Toxizitäten. Da zum Zeitpunkt der Interimsanalyse erwartet wird, dass alle Patienten die Behandlung abgeschlossen haben, wird angenommen, dass diese Analyse die finale Sicherheitsanalyse ist.</li> <li>• Einen frühzeitigen Abbruch der Studie aufgrund einer überwältigenden Wirksamkeit zu ermöglichen.</li> </ul>	5-Jahres-iDFS-Rate für TPC	5-Jahres-iDFS-Rate für SG	Äquivalent (HR)	60%	68.2%	0.75
5-Jahres-iDFS-Rate für TPC	5-Jahres-iDFS-Rate für SG	Äquivalent (HR)					
60%	68.2%	0.75					

Die folgende Tabelle gibt das jeweilige Signifikanzniveau für die Zwischenanalyse und finale Analyse an, nachdem 2/3 bzw. 100% der Ereignisse beobachtet werden.

Anteil der Gesamtereignisse	Nominaler $\alpha$ - Wert
2/3	0.012
100%	0.046

Die tatsächlichen nominalen  $\alpha$ -Werte für die Zwischenanalyse und für die finale Analyse hängen vom Anteil der zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse aufgetretenen Ereignisse ab.

Bei dieser Zwischenanalyse werden statistische Hypothesentests nur für den primären Wirksamkeitsparameter iDFS durchgeführt.

Power-Berechnung für den wichtigsten sekundären Endpunkt:

Das Testen des primären und des wichtigsten sekundären Endpunkts wird hierarchisch durchgeführt, d.h. nur wenn der primäre Endpunkt zum gegebenen Niveau  $\alpha$  signifikant ist, könnte der wichtigste sekundäre Endpunkt OS zum gleichen Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$  getestet werden.

Es wird eine Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von 70% auf 76,5% angenommen, was einem Hazard Ratio von 0.75 bei einem zweiseitigen  $\alpha=0.05$  entspricht. Unter der Annahme einer 3-jährigen Rekrutierung werden 386 Ereignisse bei einer Power von 80% benötigt, um die angenommene Differenz zwischen den beiden Armen nachweisen zu können. Die finale Analyse wird nach 99 Monaten erwartet (8.3 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten, 2 Jahre nach der finalen Analyse des iDFS).

Die Power wurde auf der Grundlage der folgenden Annahmen berechnet:

- Die Zeit bis zu einem OS-Ereignis folgt annähernd einer Exponentialverteilung.
- Die 5-Jahres OS-Raten für die beiden Arme werden wie folgt angenommen:

5-Jahres OS-Rate für TPC	5-Jahres OS-Rate für SG	Äquivalent (HR)
70%	76.5%	0.75

Zwischenanalyse für den wichtigsten sekundären Endpunkt:

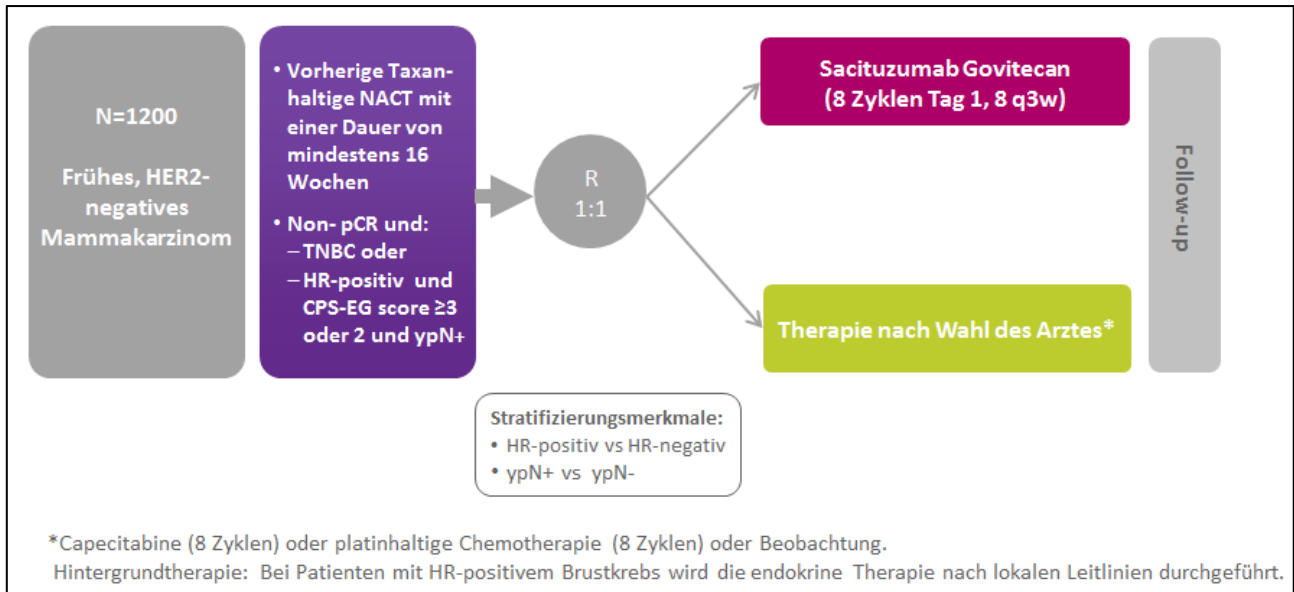
Eine Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens ist geplant, bei der die kritischen Schranken nach O'Brien – Fleming basierend auf der Alpha-Spending-Function nach Lan-DeMets verwendet werden.

Die Zwischenanalyse findet zum Zeitpunkt der finalen Analyse von iDFS (75 Monate nach Studienbeginn) statt. Es wird erwartet, dass etwa 282 Ereignisse (73% der gesamten Ereignisse) eingetreten sind.

Die tatsächlichen nominalen  $\alpha$ -Werte für die Zwischenanalyse und für die finale Analyse des Gesamtüberlebens hängen vom Anteil der zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse aufgetretenen Gesamtereignisse ab.

<b>Randomisierung</b>	Die Patienten werden im Verhältnis 1:1 durch permutierte Blöcke randomisiert.
-----------------------	-------------------------------------------------------------------------------

<b>Stratifikationsfaktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HR-negativ vs. HR-positiv</li> <li>• ypN+ vs. ypN0</li> </ul>										
<b>Bewertung der Wirksamkeit</b>	<p>Eine "Intent-to-Treat"-Analyse (ITT) wird für alle Patienten durchgeführt, die randomisiert sind (einschließlich derjenigen, die noch nicht mit der Behandlung begonnen haben). Die Patienten werden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden.</p> <p>Zusätzlich wird eine Per-Protokoll Analyse durchgeführt.</p> <p>iDFS wird zwischen den Behandlungsarmen mit dem stratifizierten Log-Rank-Test verglichen.</p>										
<b>Zwischenanalysen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wird eine Efficacy Zwischenanalyse nach 2/3 der Ereignisse geben, um einen frühzeitigen Abbruch der Studie aufgrund einer überwältigenden Wirksamkeit zu ermöglichen.</li> <li>• Eine Zwischenanalyse des wichtigsten sekundären Endpunkt OS wird zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse des iDFS durchgeführt.</li> <li>• Eine Zwischenanalyse zur Sicherheit wird durchgeführt, nachdem die ersten 50 Patienten 4 Behandlungszyklen abgeschlossen haben.</li> </ul>										
<b>Biomaterial</b>	<p>Das folgende Biomaterial wird gesammelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorgewebe aus den Stanzbiopsien vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie, Brustgewebe und Lymphknoten der Operation und Stanzbiopsien von Rezidiven.</li> <li>• Vollblut für die DNA-Extraktion zur genomischen Analyse.</li> <li>• Serum und Plasma für ctDNA (Vor Behandlung, Tag 1 Zyklus 3, Tag 1 Zyklus 6, EOT, bei Rückfall der Erkrankung).</li> </ul>										
<b>Anzahl der Studienzentren</b>	Ungefähr 200 internationale Studienzentren sind notwendig, um etwa 42 Patienten pro Monat zum Zeitpunkt der schnellsten Rekrutierung zu rekrutieren.										
<b>Zeitpläne</b>	<table> <tr> <td>Einschluss des ersten Patienten:</td> <td>Q2 2020</td> </tr> <tr> <td>Einschluss des letzten Patienten</td> <td>Q2 2023</td> </tr> <tr> <td>Erste Zwischenanalyse:</td> <td>Q1 2025</td> </tr> <tr> <td>Finale iDFS-(und OS Zwischen-)Analyse:</td> <td>Q4 2026</td> </tr> <tr> <td>Finale OS Analyse:</td> <td>Q4 2028</td> </tr> </table>	Einschluss des ersten Patienten:	Q2 2020	Einschluss des letzten Patienten	Q2 2023	Erste Zwischenanalyse:	Q1 2025	Finale iDFS-(und OS Zwischen-)Analyse:	Q4 2026	Finale OS Analyse:	Q4 2028
Einschluss des ersten Patienten:	Q2 2020										
Einschluss des letzten Patienten	Q2 2023										
Erste Zwischenanalyse:	Q1 2025										
Finale iDFS-(und OS Zwischen-)Analyse:	Q4 2026										
Finale OS Analyse:	Q4 2028										



**Abbildung 2** Studiendesign