

Eine adjuvante Phase II Studie mit Palbociclib als Alternative zur Chemotherapie bei älteren Patienten mit frühem ER+/HER2-Hochrisiko –Brustkrebs (APPALACHES)

Hauptein- und Ausschlußkriterien

Diagnose und Haupteinschlusskriterien	Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> • Frauen oder Männer mit frühinvasivem Brustkrebs, Stadium II oder Stadium III, gemäß der 8. UICC-Ausgabe für die TNM-Klassifikation • Histologisch bestätigter ER + (mindestens 10% der Zellen färben sich positiv für ER), HER-2-negativer, früh-invasiver Brustkrebs, basierend auf den Ergebnissen der lokalen Pathologie. Tests können an der diagnostischen Stanzbiopsie oder Resektionsproben durchgeführt werden • Bei Patienten mit multizentrischem, multifokalem und / oder bilateralem Brustkrebs müssen alle histopathologisch untersuchten invasiven Tumoren den pathologischen Kriterien hinsichtlich des oben beschriebenen ER- und HER2-Status entsprechen • Adjuvante Chemotherapie ist indiziert und nach behandelndem Arzt und Patient durchführbar, basierend auf den üblichen klinisch-pathologischen Parametern (Tumorgröße, Lymphknotenbefall, allgemeiner Gesundheitszustand, Proliferationsmarker, Patientenwunsch) und, falls verfügbar, Genexpressionsprofil. • Adjuvante Chemotherapie mit Anthracyclin und Taxanen (in Kombination oder in Folge), die nach Einschätzung des behandelnden Arztes als nicht indiziert oder nicht geeignet anzusehen sind • Alter ≥ 70 Jahre • WHO-Perfomancestatus 0-2 • Vollständige G8 geriatrische Bewertung innerhalb von 3 Wochen vor oder am Tag der Randomisierung • Die Teilnahme an der translationalen Forschung ist obligatorisch und daher muss der Patient dafür einwilligen. Der Patient sollte eine sequentielle Blutabnahme während der Studie erlauben • Der Patient muss sich einer Brust +/- Achseloperation mit kurativer Absicht für die aktuelle Malignität ≤ 12 Wochen vor der Randomisierung unterzogen haben. Die endgültige chirurgische Probe des primären Tumors muss R0-Ränder aufweisen, die frei von Tumoren sind
--	---

- Die Patienten müssen ein hinreichendes Abklingen der operativen Nebenwirkungen der letzten Operation nach ärztlicher Beurteilung aufweisen, ohne aktive Wundheilungsstörungen zum Zeitpunkt der Randomisierung.
- Anreiz für eine adjuvante Bestrahlungstherapie, wenn gemäß lokalen institutionellen Richtlinien angezeigt

Hinweis: Bei Patienten im Palbociclib-Arm muss die Strahlentherapie, falls angezeigt, ≤ 13 Wochen nach der letzten Operation beginnen. Die endokrine Therapie kann während oder nach der Strahlentherapie, jedoch nicht später als 4 Wochen nach der letzten Strahlentherapie, begonnen werden. Palbociclib muss ≤ 4 Wochen nach der letzten Strahlentherapie starten. Wenn keine Strahlentherapie angezeigt ist, müssen die endokrine Therapie und Palbociclib ≤ 13 Wochen nach der letzten Operation begonnen werden.

Hinweis: Bei Patienten im Chemotherapiearm muss die Chemotherapie die erste adjuvante Behandlung sein und ≤ 13 Wochen nach der letzten Operation beginnen. Wenn eine Strahlentherapie indiziert ist, muss diese Behandlung ≤ 9 Wochen nach der letzten Chemotherapie beginnen. Eine adjuvante endokrine Therapie kann während oder nach der Strahlentherapie, jedoch nicht später als 4 Wochen nach der letzten Strahlentherapie, eingeleitet werden. Wenn keine Strahlentherapie indiziert ist, muss die endokrine Therapie ≤ 6 Wochen nach der letzten Chemotherapie eingeleitet werden.

- Adäquate Organfunktion bei Baseline anhand der folgenden Laborwerte innerhalb 3 Wochen vor Randomisation:
 - Hämoglobin ≥ 9 g/dL
 - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$
 - Thrombozytenzahl $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ Obergrenze des Normbereichs (ULN), oder Gesamtbilirubin $\leq 3 \times \text{ULN}$ bei Patienten mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom.
 - Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ≥ 30 ml / min gemäß MDRD-Formel oder CKD-EPI-Formel oder Cockcroft- und Gault-Formel
 - SGOT (AST), SGPT (ALT) und alkalische Phosphatase $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
 - Die Patienten müssen in der Lage und willens sein, die orale Medikation zu schlucken und aufzubewahren, ohne dass die enterische Resorption beeinträchtigt wird.

- **Männliche Studienteilnehmer:**

Da die Fruchtbarkeit durch die Studienbehandlung dauerhaft beeinträchtigt werden kann, empfehlen wir dem Patienten vor der

Behandlung die Spermierhaltung anzubieten.

Mit weiblichen und geburtsfähigen Partnern müssen Sie entweder auf Sex verzichten** oder ein Kondom kombiniert mit einer weiteren Verhütungsmethode* nutzen. Die Ausfallrate beider Methoden kombiniert beträgt weniger als 1% pro Jahr für die Dauer der Studienbehandlung und für 6 Monate nach Erhalt der letzten Chemotherapie-Dosis oder 3,5 Monate (14 Wochen) nach Erhalt der letzten Palbociclib-Dosis. Während dieser Dauer darf kein Spermia gesendet werden.

Mit schwangeren Partnern müssen Sie entweder auf Sex verzichten** oder ein Kondom nutzen für die Dauer der Studienbehandlung und für 6 Monate nach Erhalt der letzten Chemotherapie-Dosis oder 3,5 Monate (14 Wochen) nach Erhalt der letzten Palbociclib-Dosis, um den Embryo nicht auszusetzen.

Hinweis:

**Für weibliche Partner beinhaltet eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung:*

- *Kombinierte (Östrogen und Progesteron) hormonelle Verhütungsmethode, welche den Eisprung hemmt (Oral, intravaginal, transdermal)*
- *Progesteron basierte Verhütungsmethode, welche den Eisprung hemmt (Oral, intravaginal, transdermal)*
- *Intrauterin pessare*
- *Intrauterinsystem (IUS)*
- *Bilaterale tubale Okklusion*
- *Vasektomie (Vasektomie ist eine hochwirksame Verhütungsmethode, sofern der Partner der einzige Sexualpartner der gebärfähigen Studienteilnehmerin ist. Der vasektomierter Partner muss eine medizinische Beurteilung des Eingriffs, sowie dessen Erfolg erhalten haben))*
- *Sexuelle Abstinenz*

***Im Falle der sexuellen Abstinenz: Gelegentliche sexuelle Abstinenz, coitus interruptus und Knaus-Ogino-Methode sind keine akzeptierten Verhütungsmethoden*

- Schriftliche Einwilligungserklärung.

Ausschlusskriterien

- Nachweis makroskopischer Fernmetastasen, untersucht nach lokalen institutionellen Richtlinien
- Vorgeschichte von invasivem Brustkrebs
- Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation die Lebendimpfungen erhalten

	<ul style="list-style-type: none"> • Systemische Krebstherapie vor der Brustkrebsoperation • Vorherige Therapie mit einem CDK4 / 6-Inhibitor • Gleichzeitige Prüfsubstanz innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung oder fünf Eliminierungshalbwertszeiten, je nachdem was länger ist • Begleitende Krebsbehandlung mit Ausnahme von anti-resorptiven Wirkstoffen oder LHRH-Agonisten bei männlichen Patienten, die mit einem Aromatasehemmer behandelt wurden • Vorgeschichte allergischer Reaktionen, die auf Verbindungen chemischer oder biologischer Zusammensetzung zurückzuführen sind, die Palbociclib oder Chemotherapiekomponenten ähneln • Patienten mit seltenen erblichen Problemen der Galactose-Intoleranz, des Lapp-Laktase-Mangels oder der Glucose-Galactose-Malabsorption • Medikamente oder Substanzen, die starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A-Isoenzymen sind, innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung • Vorgeschichte einer extensiven disseminierten/bilateralen oder bekanntes Vorliegen einer interstitiellen Fibrose oder interstitiellen Lungenkrankheit, bzw. eine Vorgeschichte einer Pneumonitis, allergischen Pneumonitis, interstitiellen Pneumonie, interstitiellen Lungenkrankheit, obliterierenden Bronchitis, und Lungenfibrose, aber nicht eine Vorgeschichte einer vorangegangenen Strahlenpneumonitis • Unkontrollierte interkurrente Krankheit, einschließlich fortlaufender oder aktiver Infektion (einschließlich bekannter HIV-Infektion, aktiver Hepatitis-B- und / oder Hepatitis-C-Infektion), symptomatischer Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris, unkontrollierter Herzrhythmusstörung oder unkontrolliertem Diabetes • <i>Hinweis: Bei Patienten, für die Doxorubicin oder Epirubicin geplant ist, sollte eine ausreichende Herzfunktion (linksventrikuläre Auswurffraktion $\geq 50\%$) innerhalb eines Jahres vor Behandlungsbeginn nachgewiesen sein</i> • Psychologische, familiäre, soziologische oder geografische Bedingungen, die möglicherweise die Einhaltung des Studienprotokolls und des Follow-ups beeinträchtigen; diese Bedingungen sollten vor der Registrierung in der Studie mit dem Patienten besprochen werden • Andere Malignität in den letzten 5 Jahren, außer: angemessen behandeltes nicht-metastasiertes, nicht Melanom Hautkarzinom, kurativ behandeltes in situ Zervixkrebs, duktales Karzinom in situ der Brust
--	---