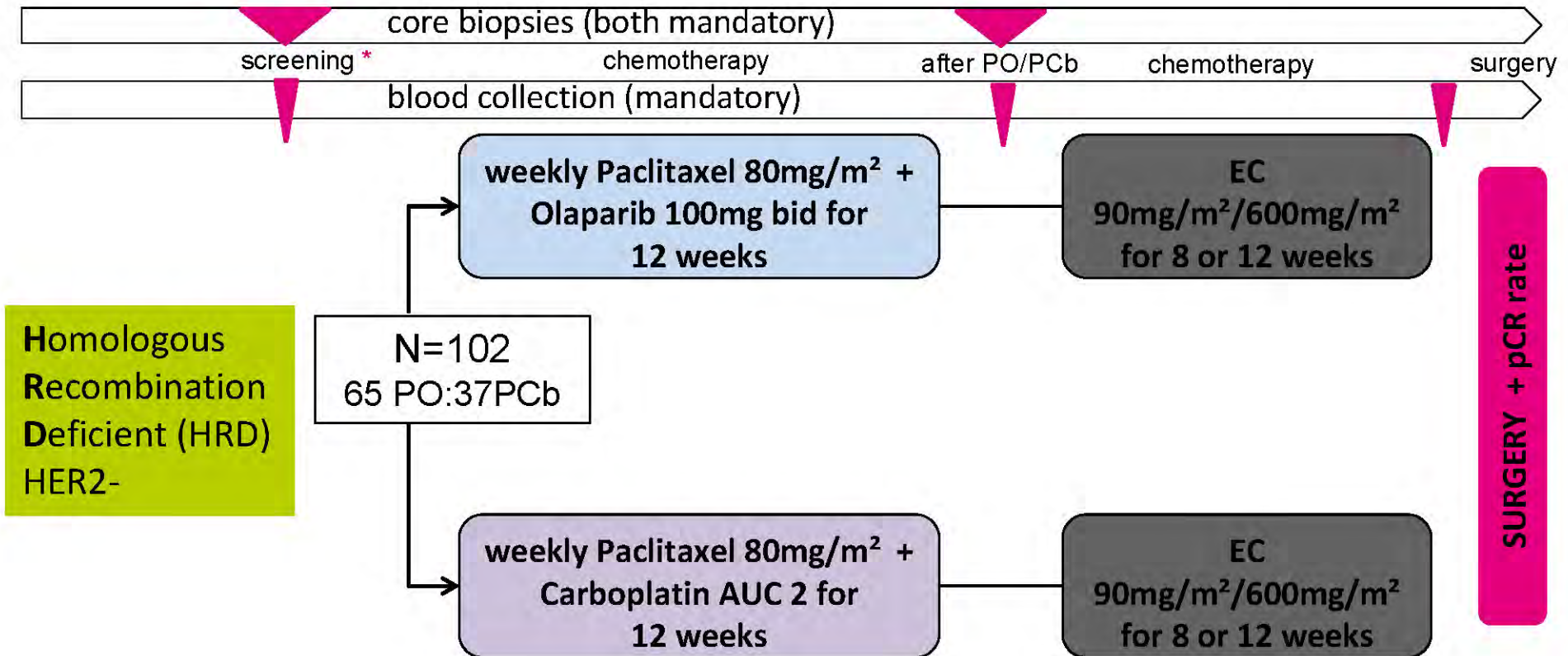


GeparOLA



Stratification:
 Hormone-receptor status (HR+ vs HR-)
 Age (<40 years vs ≥ 40 years)

*Centrally confirmed in initial tumor core biopsy:

- HER2neg/HR+
- Ki67
- tBRCA
- HRD high

3.2 Protocol Synopsis (German) / Deutsche Zusammenfassung

Studientitel	Eine randomisierte Phase II-Studie zum Vergleich von Paclitaxel/Olaparib versus Paclitaxel / Carboplatin gefolgt von Epirubicin / Cyclophosphamid als neoadjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-negativem primären Brustkrebs mit homologen rekombinanten Mangel (HRD) [HRD Patienten mit abträglichen Tumor oder Keimbahn BRCA 1/2 Mutationen und / oder HRD-Score hoch] (GeparOLA)
Studiencode	GBG 90
EudraCT-Nummer	2015-003509-41
Sponsor	GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
Phase	Randomized phase II
Rationale	<p>Die Wirksamkeit von Olaparib bei Brustkrebspatientinnen mit Keimbahn-HRD-Score high mit oder ohne eine BRCA 1/2 Mutation ist nicht gut beschrieben</p> <ul style="list-style-type: none"> •Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olaparib mit einer Standardtherapie wie EC→Pw ist unbekannt •Carboplatin erhöht die pCR-Rate bei Patienten mit TNBC in zwei randomisierten neoadjuvanten Phase-II-Studien, wenn es zusammen mit einem Anthrazyklin, Cyclophosphamid und Paclitaxel (GeparSixto, CALBG 40.603) gegeben wird. Die pCR Raten waren noch höher bei Patienten mit Keimbahn BRCA 1 oder 2 Mutationen (ypT0 / ist ypN0 65%) und mit HRD-Score high (ypT0 / ist ypN0 63%). •Die TNT-Studie zeigte eine Verdoppelung der Ansprechrate auf Carboplatin vs Docetaxel bei Patienten, mit BRCA 1 oder 2 Keimbahnmutationen. •Es besteht eine hohe Korrelation zwischen Tumor und Keimbahn BRCA 1 / 2 Mutationen. •Daten aus der GeparSixto Studie zeigten, dass etwa 70% der triple negativen Brustkrebs-Patienten einen HR-Mangel aufweisen (67% haben einen hohen HRD Score und 30% haben eine tBRCA Mutation). •Etwa 5% der tBRCA Patienten haben einen niedrigen HRD Score. •gBRCA2 Patienten sind bei Diagnose älter und haben eher einen HR+ Tumor. •Die GeparOLA Studie ist eine „proof of Concept“ Studie für eine evtl. Phase-III-Studie zur Abschätzung pCR Rate durch die Hinzugabe von Olaparib zu Pw→EC Standardtherapie und auch durch den indirekten Vergleich zu Pcb→EC, da Carboplatin mehr und mehr als Goldstandard bei HR defizienten Patienten

	angesehen wird (tBRCA 1/2 Mutationen und / oder HRD-Score hoch).
Primäres Studienziel	Bestimmung der Rate pathologischer Komplettremissionen (pCR= ypT0/is ypN0) nach neoadjuvanter Behandlung mit Olaparib und Paclitaxel gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid (PO→EC) bei Patienten mit primärem Brustkrebs- und HRdefizienten Patienten definiert als tBRCA1/2 mutiert oder mit einem hohen HRD score oder bei bekannter BRCA Keimbahnmutation.
Sekundäre Studienziele	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der pCR-Raten von PO→EC und PCb→ EC • Bestimmung der pCR Raten (ypT0/is, ypN0) in den stratifizierten Subgruppen • Bestimmung der Raten von ypT0 ypN0; ypT0 ypN0/+; ypT0/is ypN0/+; ypT(jedes Stadium) ypN0; bei PO→EC und Vergleich mit Pb→EC. • Bestimmung der pCR Rate bei HRD high mit und ohne tBRCA Mutation • Bestimmung der Ansprechrate des Brusttumors und der axillären Lymphknoten anhand körperlicher Untersuchung und bildgebender Verfahren (Sonographie, Mammographie oder MRT) bei PO→EC und Vergleich mit PCb→EC. • Bestimmung der Rate der brusterhaltenden Therapie bei PO→EC und Vergleich mit PCb→EC. • Bestimmung von Toxizität und Compliance bei PO→EC und Vergleich mit PCb→EC. • Evaluation genomweiter Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs), stromaler TILs, PARP, 53BP1, REV7 und weiterer Biomarker zur Behandlung von Brustkrebs.
Studiendesign und Behandlung	<p>Dies ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte, offene Phase II-Studie zur Evaluierung der Effektivität und Sicherheit von Paclitaxel/Olaparib versus Paclitaxel / Carboplatin gefolgt von Epirubicin / Cyclophosphamid als neoadjuvante Behandlung von Patienten mit operablem primären Brustkrebs mit homologem rekombinanten Mangel (HRD). Die Patienten werden zu einer der beiden folgenden Behandlungsarme randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel 80 mg/m² pro Woche in Kombination mit Olaparib 100 mg zweimal täglich für 12 Wochen (65 Patienten) oder • Paclitaxel 80 mg / m² wöchentlich in Kombination mit Carboplatin AUC 2 wöchentlich für 12 Wochen (37 Patienten) <p>jeweils gefolgt von 4 Zyklen Epirubicin 90 mg / m² und Cyclophosphamid 600 mg / m² (EC) entweder alle 3 oder alle 2 Wochen gefolgt von einer Operation.</p> <p>Der Kontrollarm wurde ausgewählt, um einen direkten Vergleich</p>

	<p>mit einem Regime zu ermöglichen, das als ein möglicher Standard gesehen wird.</p> <p>Die Randomisierung wird mit der Minimierungsmethode nach Pocock unter Berücksichtigung der folgenden Stratifizierungskriterien durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brustkrebs-Subtyp (HR+ vs. HR-) gemäß zentraler Befundung • Alter (<40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre) <p>In beiden Studienarmen wird die Behandlung bis zur Operation, Auftreten eines Progresses, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligung des Patienten oder der Beendigung seitens des Sponsors durchgeführt.</p>
<p>Einschlußkriterien</p>	<p>Patienten können nur bei Erfüllung folgender Ein- und Ausschlußkriterien an der Studie teilnehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine schriftliche Einwilligungserklärung liegt für alle protokollspezifischen Maßnahmen gemäß den lokalen gesetzlichen Bestimmungen vor Beginn der Untersuchungen vor. 2. Die Baseline-Dokumentation muss der GBG Forschungs GmbH vollständig vorliegen. 3. Histologisch durch Stanzbiopsie gesichertes, unilaterales oder bilaterales primäres Mammakarzinom der Brust. Eine Feinnadelaspiration ist nicht ausreichend. Eine Inzisionsbiopsie ist nicht erlaubt. Bei bilateralem Mammakarzinom wird vom Prüfarzt die für die Auswertung des primären Endpunkts relevante Seite prospektiv festgelegt. 4. Zentral bestätigter HER2 negativer Tumor. Zentral bestätigter ER- und PR- Status. Die Zentralpathologie beinhaltet auch die Bestimmung von Ki-67- und TIL-Status der Stanzbiopsie. ER/PR-positiv ist definiert als ≥1% gefärbter Zellen und HER2-positiv als IHC 3+ oder in-situ-Hybridisierung (ISH) ≥2.0. Formalinfixiertes, in Paraffin eingebettetes Gewebe (FFPE) der Stanzbiopsie muss daher vor Randomisation zur GBG-Zentralpathologie (Charité Berlin) gesendet werden. 5. Zentral bestimmte BRCA1 oder 2 Mutation und / oder Homologous Recombinant Deficiency score high (tBRCA und/oder HRD high). Patienten mit bekannter Tumor und/oder Keimbahn-BRCA-Mutation können schon vor der zentralen Zweitbefundung eingeschlossen werden. 6. Brustläsion mit einer palpablen Größe von ≥ 2 cm oder einer sonographischen Größe von ≥ 1 cm im größten Durchmesser. Wenn der Tumor sonographisch nicht erfasst werden kann kann ein Mammografie erägt werden. Die Läsion muss in zwei Dimensionen, vorzugsweise im Ultraschall, messbar sein. Im

Falle eines inflammatorischen Karzinoms kann das Ausmaß der Rötung als messbare Läsion verwendet werden.

7. Patienten müssen folgendes Erkrankungsstadium aufweisen.

- cT2 - cT4a-d oder
- cT1c und cN+ or cT1c und pN_{SLN}+ oder
- cT1c und ER-neg und PR-neg oder
- cT1c und Ki67>20%

8. Bei Patienten mit multifokalem oder multizentrischem Brustkrebs sollte die größte Läsion gemessen werden.

9. Alter \geq 18 Jahre.

10. Karnofsky Performance-Status-Index \geq 80%.

11. Normale Herzfunktion muss durch EKG und Herz-Ultraschall (LVEF oder Shortening Fraction) innerhalb von 3 Monaten vor Randomisation bestätigt werden und über dem lokalen Limit liegen.

12. Laboruntersuchungen (innerhalb von 21 Tagen vor Randomisation):

Hämatologie

- Neutrophile (ANC) $\geq 2,0 \times 10^9/l$ und
- Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ und
- Hämoglobin $\geq 10 \text{ g/dL}$ ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$).

Leberfunktion

- Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5x$ oberer Normalwert und
- ASAT (SGOT) und ALAT (SGPT) $\leq 1,5x$ oberer Normalwert und
- Alkalische Phosphatase $\leq 2,5x$ oberer Normalwert.

13. Negativer Schwangerschaftstest (Serum, Urin) innerhalb von 14 Tagen vor Randomisation bei allen Frauen im gebärfähigen Alter.

14. Komplette Staging-Untersuchungen innerhalb von drei Monaten vor Randomisation. Für alle Patientinnen müssen bilaterale Mammographie, Brustultraschall (≤ 21 Tage, und in keinem Fall 6 Wochen vor Randomisierung überschritten werden) (MRI oder CT kann als Untersuchungsmethode alternativ verwendet werden), Röntgen-Thorax (PA und lateral) oder als Alternative Untersuchungsmethode Brust MRI/CT, Ultraschall oder CT oder MRT des Abdomens sowie ein Knochenszintigramm durchgeführt werden. Im Falle eines positiven Knochenszintigramms ist eine Röntgenuntersuchung (oder CT oder MRT) der Knochen durchzuführen. Falls klinisch indiziert, können weitere Untersuchungen durchgeführt

	<p>werden.</p> <p>15. Männliche oder weibliche Patienten.</p> <p>16. Die Patienten müssen der Befundung der Stanzbiopsien zustimmen und für Behandlung und Nachbeobachtung geeignet sein und zur Verfügung stehen.</p>
Ausschlußkriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Chemotherapie für jedwede Malignität innerhalb von 5 Jahren 2. Vorherige Strahlentherapie für Brustkrebs innerhalb von 5 Jahren. 3. Schwangere oder stillende Patienten. Patienten im gebärfähigen Alter müssen zustimmen, während der Studienbehandlung eine hochwirksame oder zwei wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethoden anwenden. 4. Unzureichender Allgemeinzustand (nicht geeignet für eine Anthracyclin-Taxan-basierte Chemotherapie). 5. Vorangegangene maligne Erkrankung mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 5 Jahren (außer CIS der Cervix und nicht-melanomatösem Hautkrebs). 6. Bekannte oder vermutete Herzinsuffizienz (> NYHA I) und / oder koronare Herzkrankheit, Angina pectoris mit erforderlichen antianginös Medikamenten, Vorgeschichte mit Herzinfarkt, Nachweis von transmuralem Infarkt im EKG, unkontrollierte oder schlecht eingestellte arterielle Hypertonie (d.h. BP > 140 / 90 mm Hg unter der Behandlung mit zwei blutdrucksenkenden Medikamenten), Rhythmusstörungen mit erforderlicher dauerhafter Behandlung, klinisch signifikante Herzklappenerkrankung. 7. Vorgeschichte signifikanter neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen wie psychotischer Störungen, Demenz oder Anfälle, die Verständnis und Erklärung der Einwilligung ausschließen würden. 8. Patienten, die derzeit in einer staatlichen oder Einrichtung der Justiz sind 9. Akute Infektion. 10. Eindeutige Kontraindikationen für Anwendung von Corticosteroiden. 11. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktion auf eine der in diesem Studienprotokoll verwendeten Verbindungen oder Substanzen. 12. Momentane Behandlung mit: Dauerbehandlung mit Kortikosteroiden, die ≤ 6 Monate vor Studienbeginn begonnen wurde und mit mehr als 10 mg

	<p>Methylprednisolon (oder Äquivalent) dosiert ist.</p> <p>antihormoneller Therapie. Die Einnahme muss vor Studieneintritt beendet werden.</p> <p>anderen experimentellen Substanzen oder eine andere Krebstherapie.</p> <p>13. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit nicht zugelassener Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor Einschluss in die Studie.</p> <p>14. Vorherige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor</p>
Prüfsubstanzen und Formulierung	<p>Olaparib 100mg (4x25mg) Tabletten zweimal täglich für 12 Wochen (4-0-4).</p> <p>Carboplatin AUC 2 i.v. an Tag 1, 8, 15, qd 22 für 4 Zyklen (wöchentlich für 12 Wochen).</p> <p>Olaparib wird als Studienmedikation zur Verfügung gestellt. Paclitaxel und Carboplatin werden entsprechend Zulassungslabel rezeptiert. Diese Medikamente werden gemäß den Anwendungshinweisen und Empfehlungen der Hersteller appliziert.</p>
NIMP	<p>Für alle Patienten Paclitaxel 80mg/m² i.v. wöchentlich für 12 Wochen (Tag 1, 8, 15, qd 22 für 4 Zyklen).</p> <p>Falls die Stanzbiopsie nach der Taxanbehandlung (PO oder PCb) invasiven Tumor enthält müssen die Patienten eine neoadjuvante Behandlung fortsetzen:</p> <p>Epirubicin: mit 4 Zyklen Epirubicin 90 mg / m² und Cyclophosphamid 600 mg / m² (EC) entweder alle 3 oder alle 2 Wochen.</p> <p>Epirubicin und Cyclophosphamid werden entsprechend Zulassungslabel rezeptiert. Diese Medikamente werden gemäß den Anwendungshinweisen und Empfehlungen der Hersteller appliziert.</p>
Primärer Endpunkt	<p>Primärer Effektivitäts-Endpunkt:</p> <p>Pathologische Komplettremission von Brust und Lymphknoten (ypT0/is ypN0; primärer Endpunkt)</p> <p>Kein mikroskopischer Nachweis von verbliebenen invasiv lebensfähigen Tumorzellen in allen resezierten Proben von Brust und Axilla.</p> <p>Das pathologische Ansprechen wird anhand des entnommenen Brustgewebes und der Lymphknoten aus allen Operationen bewertet.</p> <p>Der primäre Endpunkt wird als pathologische Komplettremissionsrate für jede Behandlungsgruppe</p>

	<p>zusammengefaßt. Ein 2-seitiges 95%-Konfidenzintervall wird nach Pearson und Clopper berechnet. Ein zweiseitiger Ein-Gruppen-χ^2-Test wird durchgeführt, um eine pCR-Rate von 55% oder weniger auszuschließen.</p> <p>Das Signifikanzniveau wird auf 2-seitig $\alpha = 0,1$ gesetzt. Es gibt keine Anpassung für Mehrfachvergleiche in den Analysen für die stratifizierte Subpopulationen. Eine sekundäre logistische Regressionsanalyse zur Korrektur für die Stratifikationsfaktoren wird für den primären Endpunkt durchgeführt.</p>
<p>Sekundäre Endpunkte</p>	<p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Sekundäre kurzzeitige Effektivitätspunkte (ypT0 ypN0; ypT0 ypN0/+; ypT0/is ypN0/+; ypT_(jedes Stadium) ypN0, werden auch als Raten in jeder Behandlungsgruppe zusammengefasst, 2-seitige 95% Konfidenzintervalle nach Pearson und Clopper berechnet und der Kontinuitäts-korrigierte Pearson χ^2-Test durchgeführt, um den Unterschied der Ansprechraten in den Behandlungsarmen zu evaluieren; diese Tests werden als explorativ angesehen.</p> <p>Rate der Brusterhaltenden Therapie: Alle brusterhaltenden Operationen (Tumorektomie, Segmentektomie, Quadrantektomie) ohne Rekonstruktion werden als Rate zusammengefasst.</p> <p>Klinisches und bildliches Ansprechen werden nach EC und vor der Operation durch körperliche Untersuchung und bildgebende Verfahren gemessen. Bevorzugte Untersuchungsmethode ist die Sonographie, wenn sie jedoch keine validen Resultate zu liefern scheint oder nicht durchgeführt wird, sind MRT, Mammographie oder CT mit abnehmender Priorität zu berücksichtigen. Für die Messung vor, während und nach der Behandlung sollte dasselbe bildgebende Verfahren angewendet werden.</p> <p>Für definierte Kategorien der Effektivität (vollständig, teilweise, unverändert oder Progress) wird der Anteil der Patienten mit Behandlungserfolg festgelegt und entsprechende Konfidenzintervalle berechnet.</p> <p>Patienten, bei denen kein Behandlungserfolg bestimmt werden kann (z. B. Patienten, bei denen die Histologie nicht auswertbar ist), sind im Nenner enthalten, d.h., diese Patienten werden die Erfolgsrate in der gleichen Weise wie das Therapieversagen beeinflussen. Das klinische Ansprechen des Tumors durch Palpation vor der Operation wird, falls verfügbar, ebenfalls präsentiert.</p> <p>Verträglichkeit und Sicherheit: Beschreibende Statistiken werden pro Behandlungsarm für die Anzahl von Patienten bereitgestellt, deren Behandlung reduziert, verschoben oder dauerhaft gestoppt werden mußte. Der Grund für die Beendigung beinhaltet Aspekte der Wirksamkeit (z.B. Beendigung wegen Progress), Sicherheit</p>

	<p>(z.B. Beendigung aufgrund schwerwiegender Ereignisse) und Eignung (z.B. Beendigung wegen Widerruf der Einwilligung des Patienten). Gründe für die vorzeitige Beendigung werden nach dem Hauptgrund kategorisiert und in Häufigkeitstabellen dargestellt. Die Sicherheit nach Toxizitätsgraden ist nach der NCI-CTCAE Version 4.0 definiert.</p> <p>Korrelative wissenschaftliche Forschung:</p> <p>Explorative Analysen werden durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge zwischen Keimbahn- und Tumormutationen, die mit Next generation Sequencing detektiert werden, und pCR zu ziehen. Fehlende Daten zur Evaluierung des Ansprechens werden dem Nichtansprechen zugerechnet.</p>
Sicherheits Monitoring	<p>Es sind zwei Safety Interims Analysen geplant:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nach 15 Patienten, die 2 Behandlungszyklen abgeschlossen haben (6 Infusionen von Paclitaxel und 6 Wochen mit Olaparib zweimal täglich oder 6 Infusionen von Paclitaxel und 6 Infusionen Carboplatin); Der Schwerpunkt der Sicherheitsanalyse wird auf den hematologischen Toxizitäten und Behandlungs Compliance sein (dauerhaftes Absetzen der Medikation, Reduktionen, Verschiebungen). 2. Nach 30 Patienten, die 2 Behandlungszyklen abgeschlossen haben (6 Infusionen von Paclitaxel und 6 Wochen mit Olaparib zweimal täglich oder 6 Infusionen von Paclitaxel und 6 Infusionen Carboplatin); Der Schwerpunkt der Sicherheitsanalyse wird auf den hematologischen Toxizitäten und Behandlungs Compliance sein (dauerhaftes Absetzen der Medikation, Reduktionen, Verschiebungen), die dem IDMC zur Begutachtung vorgelegt werden.
Statistische Methoden Patientenzahl	<p>Eine modifizierte "intent-to-treat" (ITT)-Analyse wird für alle Patienten durchgeführt, welche die Therapie begonnen haben. Darüber hinaus wird eine "per-protocol"-Analyse durchgeführt; die detaillierte Definition des per-protocol Analyse-Sets ist im statistischen Analyseplan aufgeführt.</p> <p>Die Fallzahlkalkulation basiert auf folgenden Annahmen:</p> <p>Diese Studie würde eine spätere Phase-III-Studie unterstützen, wenn eine pCR-Rate von 55% oder weniger mit $\alpha=0,1$ und $1-\beta=80\%$ ausgeschlossen werden kann. Unter der Annahme einer pCR Rate von 70% sind 65 auswertbare mit PO→EC behandelte Patienten nötig für einen zweiseitigen Ein-Gruppen-χ^2-Test. Die Studie wird positiv ausfallen, wenn die beobachtete pCR-Rate $\geq 65\%$ beträgt, da bei dieser pCR-Rate das untere 90%-Konfidenzintervall über 55% liegt.</p> <p>Die CALGB 40603 Studie zeigte ein pCR Rate von 49% bei Verwendung einer 3 wöchigen Carboplatin Kombinationstherapie bei unselektierten TNBC Patienten und GeparSixto eine pCR von</p>

	<p>65% bei Verwendung einer wöchentlichen Carboplatin Kombinationstherapie bei BRCA Mutationsträgern und TNBC. Es wird deshalb erwartet, dass die pCR Rate im PCb→EC Arm zwischen 50% und 60% liegen wird. Der Einschluss von 37 Patienten in diesen randomisierten Arm liefert einen Punktschätzwert von 90% mit einem Konfidenzintervall von 27% Breite (Punktschätzwert -13,5%, Punktschätzwert +13,5%).</p> <p>Es ist geplant 102 (65+37) geeignete Patienten in die Studie einzuschließen.</p>
Zentrenanzahl	Die Studie soll in ca. 40-50 Zentren in Deutschland durchgeführt werden (optional auch in einem anderen europäischen Land).
Rekrutierungszeitraum	Ca. 24 Monate (Q-I 2016 – Q-I 2018). Als Studienende ist definiert als 4 Wochen nachdem der letzte Patient PO oder EC / PCb oder EC erhalten hat. Geplantes Studienende Q I 2018.
Studiendauer	Ca. 2,5 Jahre (24 Monate Rekrutierung + 6 Monate Behandlungsdauer). Das Studienende ist definiert als 4 Wochen nachdem der letzte Patient die letzte Dosierung PO oder EC / PCb oder EC erhalten hat. Geplantes Studienende ist QI 2018.
Follow-up-Periode	Da keine studienspezifische Behandlung oder Untersuchung nach Ende der systemischen Therapie geplant ist, sind die Operation und das Follow-up kein Teil dieser Studie. Die Patienten können nach der Operation systemische Therapie entsprechend dem Standard erhalten. Allerdings werden Informationen über den Gesundheitszustand der Patienten entweder anhand der jährlichen Krankenaktenauswertung an den Zentren oder mittels GBG-Patientenregister eingeholt.