



PerFECT - Pertuzumab in First Line Treatment of HER2-positive metastatic breast Cancer patients: A cohort study of patients treated either with docetaxel and Trastuzumab or docetaxel, trastuzumab and pertuzumab

UKT-FFG-2015-II, SEN2015-02, ML30019

PerFECT - Pertuzumab in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem HER2-positiven, metastasierten Mammakarzinom: Eine Kohortenstudie für Patienten, die entweder mit Docetaxel und Trastuzumab oder mit Docetaxel, Trastuzumab und Pertuzumab behandelt werden

Schneeweiss A.¹, Häberle L.², Becker S.³, Fehm T.⁴, Tesch H.⁵, Belleville E.⁶, Spall T.⁶, Brucker S.Y.⁷, Fasching P.A.²

¹Universitäts-Frauenklinik, Heidelberg, Deutschland, ²Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik, Erlangen, Deutschland, ³Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland, ⁴Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, ⁵Onkologie Bethanien, Frankfurt, Deutschland, ⁶Cinsel GmbH & Co. KG, Würzburg, Deutschland, ⁷Universitätsfrauenklinik, Tübingen, Deutschland

Hintergrund und Zielsetzung

Die Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms (ABC) hat sich in den letzten Jahren stetig verbessert. Trotzdem haben diese Patienten eine sehr ungünstige Prognose. Ein Ziel neuer Therapien ist daher, neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS), eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten zu erreichen. Eine etablierte Therapieform ist die Kombination von Antikörpertherapie und Chemotherapie. In der CLEOPATRA-Studie konnte gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel einen klaren Vorteil bei „Progression free survival (PFS)“ und „Overall survival (OS)“ gegenüber der Behandlung mit Trastuzumab und Docetaxel allein hatte (1, 2). In dieser nicht-interventionellen Studie sollen Daten zu Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Lebensqualität in einer heterogenen Patientenpopulation erhoben werden.

Studiencentren

Bis zu 80 Studiencentren sollen in Deutschland rekrutiert werden. Es haben bereits 63 Zentren einer Teilnahme zugesagt.

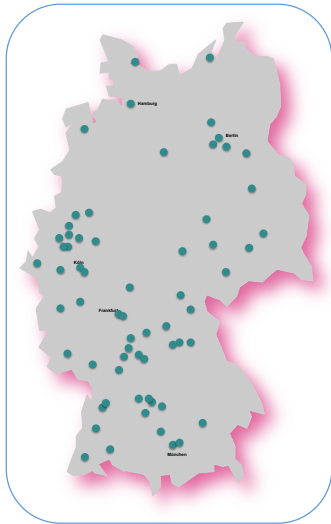


Abb. 1: Bundesweite Verteilung der Studiencentren

Studieneckpunkte

Einreichung bei der Ethikkommission: Dez. 2015
Erster Patient, erste Visite (first patient in, FPI): Mai 2016
Letzter Patient, erste Visite (last patient in, LPI): Apr. 2018
Letzter Patient, letzte Visite (last patient out, LPO): ca. Jan. 2020
Interimanalyse: April 2018 / Datenschnitt Jan. 2018
Finaler Studienbericht: Jul. 2020 (geplant)

Stichprobengröße und statistische Überlegungen

Diese nicht-interventionelle Studie wird als Register betrachtet, d.h. als eine Sammlung von Patientendaten über einen bestimmten Zeitraum für Zentren, die sich für die Teilnahme entschließen; 01. Februar 2016 bis ca. 30. Januar 2020). Es wird weder eine formelle statistische Hypothese formuliert noch eine Stichprobenkalkulation durchgeführt. Alle wirksamkeitsrelevanten und sicherheitsrelevanten Variablen, die innerhalb dieser Studie dokumentiert werden, werden mittels deskriptiver Statistik analysiert. Fortlaufende Daten werden unter Verwendung von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum zusammengefasst. Kategorische Variablen werden als absolute und relative Zahlenwerte ausgedrückt. Für die Bestimmung der Rate des progressionsfreien Überlebens wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Patienten werden bis zum Progress der Erkrankung dokumentiert.

Primäres Studienziel	Ergebnisparameter
Das primäre Studienziel ist, die Rate des progressionsfreien Überlebens in beiden Kohorten am Monat 12 unter Therapie entweder mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel, oder mit Trastuzumab und Docetaxel in der klinischen Routine zu erfassen.	Die Rate des progressionsfreien Überlebens ist definiert als die Wahrscheinlichkeit der Progressionsfreiheit am Monat 12, die mittels der Kaplan-Meier-Methode ermittelt wird.
Sekundäre Studienziele	Ergebnisparameter
Wirksamkeit innerhalb der beiden Behandlungskohorten anhand <ul style="list-style-type: none"> des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) und der Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) 	PFS, definiert als Intervall ab Beginn der studiengegenständigen Behandlung bis zum Progress der Erkrankung oder Tod aus jeglichen Gründen, je nachdem, was früher eintritt. Dabei wird der Progress vom behandelnden Arzt entsprechend seiner Kenntnisse und der Praxisroutine mit klinischen Mitteln nachgewiesen. ORR, definiert als Rate des vollständigen (complete response, CR) und partiellen Ansprechens (partial response, PR) in Übereinstimmung mit der Evaluierung in der klinischen Routine. Das Ansprechen der Behandlung wird durch den behandelnden Arzt entsprechend seiner Kenntnisse und der Praxisroutine bewertet und ausgewertet. Die Methode der Erfassung wird dokumentiert.
Lebensqualität (Quality of Life, QoL)	Patientenberichtete Lebensqualität (patient reported outcomes, PRO) wird mittels standardisierter Fragebögen erhoben (EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) und EORTC QLQ-BR23 (Version 1.0)) bis zur Krankheitsprogression unter Erstlinienbehandlung mit Trastuzumab und Docetaxel oder Trastuzumab, Pertuzumab und Docetaxel. Das Mindestziel der Rücklaufquote der Fragebögen soll bei 70% liegen (70% der Fragebögen zu allen Dokumentationszeitpunkten).
Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)	Inzidenz von UEs und SUEs wird mit Hilfe des NCI Common Toxicity Criteria Version 4.03 Katalogs dokumentiert und gemeldet.

Tabelle I: Überblick über die Studienziele und Ergebnisparameter

Studiendesign

Die Studie wird als prospektive, nicht-interventionelle Studie bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht operablem HER2-positivem Mammakarzinom, die entweder mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel, oder mit Trastuzumab und Docetaxel als Erstlinientherapie behandelt werden, durchgeführt. Die Entscheidung für eine der genannten Behandlungen erfolgt ausschließlich im Rahmen der klinischen Routine unabhängig von der Entscheidung, die Patientin/den Patienten innerhalb dieser nicht-interventionellen Studie zu dokumentieren und unterliegt ausschließlich der Therapiehoheit des behandelnden Arztes. Das primäre Ziel ist die Erfassung der Rate des progressionsfreien Überlebens bei Monat 12.

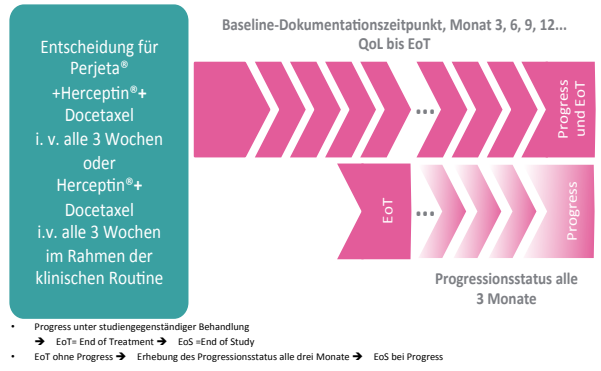


Abb. 2: Studienübersicht

	Baseline	Follow Up Dokumentation alle 3 Monate	Zeitpunkt der Progression* / End of Treatment (EoT)
Patientenaufklärung und -einwilligung	X		
Demographie/medizinische Vorgeschichte	X		
ECOG	X	X	X
Status Tumor/Rezidiv/Metastase	X	X [†]	X
Aktuelle antineoplastische Therapie und relevante Begleitmedikation	X	X	X
Patient Reported Outcomes (PRO): EORTC QLQ-C30 [‡] and EORTC QLQ-BR23 [‡]	X	X [‡]	X [‡]
UEs/SUEs/special situations/AES/†	X	X	X [†]
End of Study (EoS) Formular			X [†]

*Progress unter Erstlinienbehandlung mit Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel oder Trastuzumab+Docetaxel in der ersten Therapielinie.
†Patientenfragen werden bis zur Erkrankungprogression unter der studiengegenständigen Therapie inkl. des Progressionszeitpunktes bis zur EoT Visite aus jeglichen Gründen außer Entzug der Einwilligung, erhoben.
‡UEs/SUEs/special situations werden bis einschließlich 90 Tage nach der letzten Verabreichung der Medikation erhoben.
§Für Patienten, die die studiengegenständige Behandlung aus anderen Gründen als Progression der Erkrankung abbrechen, wird in dreimonatigen Abständen der Progressionsstatus nachverfolgt. Zum Zeitpunkt der Progression muss das EoS-Formular ausgefüllt werden.
¶Special situations umfassen Schwangerschaft, Stillzeit, mangelnde Wirksamkeit, Überdosierung, Fehlgabe, Missbrauch, missbrauchswahrscheinlicher Gebrauch (off label), Behandlungsheser, berufliche Exposition, Anwendung bei Kindern oder älteren Patienten. Weiterhin sollen Qualitätsmängel sowie Verdacht auf bzw. bestätigte Arzneimittelbildung, sowohl mit als auch ohne assoziiertes UE, erfasst werden.

Tabelle II: Überblick Dokumentationsplan

Auswahlkriterien
Erwachsene Patientinnen/Patienten, welche für eine der beiden beschriebenen Therapieoptionen vorgesehen sind und nach geteilter Fachinformation und Praxisroutine behandelt werden.

Ein-/Ausschlusskriterien

- Einschlusskriterien:**
- Erwachsene Brustkrebspatienten beiderlei Geschlechts (≥18 Jahre)
 - Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen HER2-positiven Mammakarzinom, das mit klinischen Mitteln (z.B. Standardbiologie) nachgewiesen wurde, und die in der ersten Therapielinie behandelt werden (lokal fortgeschrittene Erkrankung darf für eine Resektion mit kurativer Intention nicht zugänglich sein)
 - Patienten, die mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel, oder mit Trastuzumab und Docetaxel in Übereinstimmung mit der medizinischen Praxis des jeweiligen Zentrums in der ersten Therapielinie behandelt werden
 - Patienten, die keine vorangegangene Chemotherapie oder gegen HER2 gerichtete Therapie in der metastasierten/lokal fortgeschrittenen Situation erhalten haben
 - Patienten, die vor Studienteilnahme eine Einwilligungserklärung unterzeichnet haben

Ausschlusskriterien:

- Patienten, die auf Grund schwerwiegender Begleiterkrankungen oder Nichtverfügbarkeit nach Einschätzung des behandelnden Arztes nicht für eine Beobachtung im Rahmen der Studie in Frage kommen
- Patienten, für die eine Behandlung mit Trastuzumab oder Docetaxel in Übereinstimmung mit den jeweiligen Fachinformationen kontraindiziert ist
- Patienten, bei denen die intravenöse Therapie mit Pertuzumab, Trastuzumab oder Docetaxel vor Studieneinschluss begonnen hat

Studienbehandlung

Patienten werden entweder mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel, oder mit Trastuzumab und Docetaxel in der **ersten Therapielinie** behandelt. Alle Therapien werden verschrieben und ausschließlich in Übereinstimmung mit der medizinischen Praxis des jeweiligen Zentrums angewandt. Jegliche Therapieentscheidung oder Änderung des Behandlungsregimes unterliegt ausschließlich der Therapiehoheit des behandelnden Arztes.

Kollaterale Forschung

Die PerFECT-Studie wird in Kooperation mit dem PREGNANT-Forschungsnetzwerk (3) durchgeführt. Dies hat keinen Einfluss auf die Ausschuss dieser nicht-interventionellen Studie.

Literatur

- Baselga et al., NEJM, 2012
- Swain et al., NEJM 2015
- Fasching et al., Geburtshilfe Frauenheilkd, 2015