



**Eine multizentrische, randomisierte doppelblinde,
placebokontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich einer
alleinigen endokrinen Behandlung mit einer endokrinen
Behandlung zusammen mit Everolimus bei Patienten mit
HR+/HER2- metastasiertem Brustkrebs und einem Fortschreiten
der Erkrankung nach einer vorherigen Behandlung mit
Exemestan und Everolimus**

GBG 76 (EVELYN)

PROTOCOL VERSION 6

EUDRACT No: 2012-004937-17

CONFIDENTIAL: Information and data included in this protocol contain trade secrets and privileged or confidential information which is the property of the GBG Forschungs GmbH. No person is authorized to make it public without the written permission of the GBG Forschungs GmbH. These restrictions on disclosure will apply equally to all future information supplied to you which is indicated as privileged or confidential. This material may be disclosed to and used by your staff and associates as may be necessary to conduct the clinical study.

3.2 Protocol Synopsis German

Studientitel	Evelyn - Eine multizentrische, randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich einer alleinigen endokrinen Behandlung mit einer endokrinen Behandlung zusammen mit Everolimus bei Patienten mit HR+/HER2- metastasiertem Brustkrebs und einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen Behandlung mit Exemestan und Everolimus
Studennummer	GBG 76
EudraCT Nummer	2012-004937-17
Sponsor	GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
Phase	Randomisierte Phase-III-Studie
Hintergrund	<p>In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass eine Trastuzumabtherapie nach einem Fortschreiten der Erkrankung das progressionsfreie Überleben von Patienten mit einem HER2-positiven metastasiertem Brustkrebs verlängert (von Minckwitz <i>et al.</i> J Clin Oncol 2009).</p> <p>Die BOLERO-2 Studie zeigte einen enormen Vorteil für Patienten, die Everolimus zusammen mit Exemestan erhielten nachdem sie während oder nach der Gabe eines steroidalen Aromatase-Inhibitors (AI) einen Progress erlitten hatten (Baselga NEJM 2012). Die RADAR Studie untersuchte die Verwendung von Everolimus als Monotherapie unabhängig vom Hormonrezeptorstatus bei Patienten mit ausschließlich Knochenmetastasen, welche einen Krankheitsstillstand nach acht Wochen Starttherapie mit Everolimus aufwiesen (Harbeck et al. EBCC; Maass ASCO 2012). Patienten, die weiterhin Everolimus einnahmen hatten ein progressionsfreies Überleben von 37 Wochen verglichen mit 13 Wochen in der Placebogruppe (log rank p= 0.08). Die Subgruppenanalyse zeigte, dass auch Patienten mit einer Hormonrezeptor-negativen Erkrankung von einer Fortführung der Everolimustherapie profitierten und der Effekt unabhängig von einer gleichzeitigen endokrinen Therapie war.</p> <p>Sowohl die BOLERO-2 als auch die RADAR Studie schlossen Patienten mit</p>

	<p>unterschiedlichen Vortherapielinien ein. Dies zeigt, dass eine endokrine Therapie eine Option sogar bei stark vorbehandelten Patienten ist und damit als Konsequenz den Start einer Chemotherapie noch weiter hinauszögert und noch dazu eine effizientere nicht-zytotoxische Therapie fortgeführt werden kann.</p> <p>In Deutschland hat die 4EVER Studie mit geplanten 300 Patienten ihre Rekrutierung im November 2012 beendet und wäre eine optimale Zuführstudie, um das Konzept von Everolimus nach Progress zu testen.</p>
Rationale	<p>Mit dem Fortführen einer endokrinen Therapie bei einer Behandlung von Brustkrebs führt eine adaptive Hochregulation verschiedener Signalkaskaden (inklusive des PI3K/akt/mTOR Signalwegs) zu einer Stimulation des Zellwachstums und einer Resistenz gegenüber der endokrinen Therapie.³ Eine Möglichkeit des Wiederherstellens der endokrinen Sensitivität ist die Hemmung des mTOR-Signalwegs in Kombination mit einer endokrinen Therapie, was zu einer Verlängerung des PFS verglichen mit einer alleinigen endokrinen Therapie führt.⁴ Richtlinien empfehlen die sequentielle Behandlung mit verschiedenen endokrinen Therapien. Aus diesem Grunde erscheint es vernünftig zu untersuchen, ob die Sensitivität durch den Wechsel der anschließenden die Everolimusgabe begleitenden, endokrinen Behandlung wiederhergestellt werden kann, wenn die vorausgegangene endokrine Behandlung versagt hat.</p>
Primäres Studienziel	Vergleich des progressionsfreien Überlebens (progression free survival; PFS) bei Frauen mit fortdauernder endokriner Therapie plus Everolimus und endokriner Therapie plus Everolimusplazebo
Weitere Studienziele	<p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der objektiven Ansprechrates zwischen den Behandlungsarmen • Vergleich der Dauer des Ansprechens zwischen den Behandlungsarmen • Vergleich des klinischen Vorteils zwischen den Behandlungsarmen definiert als CR, PR, oder SD nach mindestens 24 Wochen • Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den Armen • Vergleich des chemofreien Intervalls zwischen den

	<p>Behandlungsgruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des prädiktiven Werts einer Hyperglykämie und einer Hyperlipidämie auf den Behandlungserfolg mit Everolimus • Ermittlung der Sicherheit und Patientenkooperation bei einer endokrinen Therapie plus Everolimus bzw. einer endokrinen Behandlung plus Plazebo nach einer Vorbehandlung mit Exemestan und Everolimus • Vergleich von Knochenmarkern (z.B. crosslinks, P1NP, BSP (bone sialoprotein)) zwischen den Behandlungsarmen (gemessen in Serum und Urin) <p>Tertiäre Studienziele</p> <p>Bestimmung des PI3K/mTor-Status und anderer relevanter Marker im direkt vor Studieneintritt und später gesammeltem Gewebe und dessen Beziehung zum Behandlungserfolg</p>
<p>Studiendesign und Behandlung</p>	<p>Dies ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde plazebokontrollierte Phase-III-Studie in der das PFS einer endokrinen Therapie plus Everolimus verglichen wird mit einer endokrinen Therapie plus Plazebo bei Patienten mit HR+ metastasiertem Brustkrebs und Progress nach vorheriger Behandlung mit Exemestan und Everolimus.</p> <p>Alle Patienten werden mit einer endokrinen Standardtherapieoption für Hormonrezeptor-positive, metastasierte Brustkrebspatienten plus Everolimus oder Plazebo behandelt.</p> <p>Die Patienten werden im Verhältnis 1:1 dazu randomisiert zusätzlich und zur gleichen Zeit eine weitere Medikation zu erhalten und zwar entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Everolimus 10 mg/Tag, oral oder • Everolimus-Plazebo <p>Die Behandlung wird gegeben bis sich ein Fortschreiten der Krankheit einstellt, inakzeptable Toxizitäten der Studienmedikation auftreten, das Einverständnis des Patienten zurückgezogen wird oder das Studienende erreicht ist.</p>

Einschlusskriterien	<p>Patienten dürfen nur dann in die Studien aufgenommen werden, wenn sie folgende Einschlusskriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliches Einverständnis vor Beginn jeglicher studienspezifischer Untersuchungen; (dies schließt die Kooperationsbereitschaft der Patientin hinsichtlich der protokollgemäßen Verfahren mit ein) nach lokal gültigen regulatorischen Richtlinien. 2. Die komplette Baselinedokumentation muss mittels des web-basierten Dokumentationssystems MedCODES® an die GBG Forschungs GmbH übermittelt werden. 3. Histologisch gesicherter Hormonrezeptor-positiver (HR+), HER2-negativer Brustkrebs. Es muss alles vertretbar mögliche unternommen werden, um das paraffineingebettete Gewebe oder Schnitte des Primärtumors und/oder Metastasengewebe für die zentrale Überprüfung und weiterführende translationale Untersuchungen zur Verfügung zu stellen. 4. Postmenopausale Frauen. 5. HER2-negativ, hormonrezeptor-positiv, lokal fortgeschritten oder metastasiert und nicht kurativ durch Operation oder Radiotherapie alleine behandelbar. 6. Keine Indikation für eine Chemotherapie. 7. Die Patienten müssen entweder über messbare oder nichtmessbare Zielläsionen nach den RECIST-Kriterien verfügen. Komplettes Staging innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung inklusive eines CT der Brust und des Abdomens oder ein MRI (ausnahmsweise Röntgenaufnahme der Brust und Ultraschall des Abdomens) und einen Knochenscan. Weitere Untersuchungen müssen nach klinischer Notwendigkeit oder Vorgaben gemäß RECIST durchgeführt werden. 8. Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Exemestan und Everolimus Behandlung wie folgt: Everolimus muss vorher für mindestens 12 Wochen gegeben worden sein, die behandlungsfreie Zeit hinsichtlich des Everolimus darf bei höchstens 6 Wochen bis zur Randomisierung liegen
---------------------	---

	<p>9. Folgende vorherige systemische Therapien sind möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Vorherige Teilnahme an anderen klinischen Studien mit Everolimus z.B. die GeparQuinto, BOLERO und 4EVER-Studie -(Neo)Adjuvantes und bis zu ein Chemotherapie-Regime gegen metastasierten Brustkrebs -Maximum von 2 Linien als palliative endokrine Monotherapie -Behandlung mit Bisphosphonaten und/oder Denosumab (adjuvant und/oder palliativ). <p>10. Mindestens 4 Wochen seit Radiotherapie mit vollständiger Erholung. Die messbare Zielläsion muss vollständig außerhalb des bestrahlten Bereichs liegen oder es muss ein pathologischer Nachweis eines erneuten Progresses vorliegen.</p> <p>11. Alter von mindestens 18 Jahren.</p> <p>12. ECOG-Status 0-2.</p> <p>13. Laborwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophile (ANC) ≥ 1500 Zellen/μl, • Hämoglobin ≥ 9.0 g/dL (Hämoglobin < 9.0 g/dL ist akzeptabel falls durch Wachstumsfaktoren oder Transfusion korrigiert wird), • Thrombozyten ≥ 100.000 Zellen/μl, • Bilirubin ≤ 1.5x die Obergrenze des Normalwertes der Institution (ULN), • Erhöhung der Transaminasen und alkalische Phosphatase < 3x ULN oder < 5x ULN bei Patienten mit Lebermetastasen, • BHS (Blutharnstoffstickstoff) \leqULN, • Nüchtern Plasmaglukose (FPG) ≤ 160 mg/dL oder ≤ 8.9 mmol/L, • Nüchtern Serumcholesterin ≤ 300 mg/dl oder 7.75 mmol/L (LDL Cholesterin < 190mg/dl) und Nüchtern Triglyceride ≤ 2.5xULN (< 300 mg/dl). Falls ein oder beide Limits überschritten werden, kann der Patient nur nach Beginn einer Statintherapie und nach dem Erreichen obiger Grenzwerte eingeschlossen werden, • INR ≤ 2.0, • Kreatinin ≤ 2.0 x ULN oder Kreatininclearance > 40 ml/min (nach Cockcroft-Gault), • Urin-Teststreifen für Proteinurie $< 2+$. Bei Patienten, bei denen eine $\geq 2+$ Proteinurie bei der Teststreifenanalyse festgestellt wird,
--	---

	<p>sollte eine 24-Stunden-Urinsammlung durchgeführt werden, und es muss sich ≤ 1 g Protein in 24 Stunden zeigen,</p> <p>14. Die Patienten müssen hinsichtlich der Behandlung und der Nachbeobachtung zur Verfügung stehen und kooperativ sein. Patienten, die in diese Studie eingeschlossen werden, müssen in einem teilnehmenden oder mit diesem kooperierenden Zentrum behandelt und nachverfolgt werden.</p>
Ausschlusskriterien	<p>Patienten, die mindestens eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen, dürfen nicht in die Studie eingeschlossen werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kein dokumentierter Progress unter Everolimus plus Exemestan 2. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Wirk- oder Begleitstoffe 3. Behandlung mit Medroxyprogesteronazetat, Megestrolazetat, oder hochdosiertem Östradiol innerhalb von 12 Wochen vor Studieneintritt. 4. Gleichzeitige Immuntherapie oder Hormontherapie (empfangnisverhütend oder Hormonersatztherapie). Bisphosphonate oder Denosumab dürfen weiter eingenommen werden. 5. Lebenserwartung von weniger als 3 Monaten. 6. Parenchymale Hirnmetastasen, es sei denn diese werden adäquat durch OP oder Radiotherapie kontrolliert. 7. Jede noch bestehende Toxizität einer früheren Antikrebstherapie die Grad 3-4 ist und/oder sich verschlimmert, außer Alopezie oder Anämie kontrolliert durch Wachstumsfaktoren. 8. Jedes vorherige unerwünschte Ereignis Grad 3-4 oder schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis während der Behandlung mit Exemestan und Everolimus welches zum Behandlungsende führte. 9. Bekannte oder vermutete kongestive Herzinsuffizienz (>NYHA I) und/oder koronare Herzerkrankung, Angina pectoris mit Notwendigkeit einer antianginösen Medikation, Myocardinfarkt in der Krankengeschichte in den letzten 6 Monaten, Hinweis auf

	<p>einen transmuralen Infarkt im EKG, un- oder unzureichend kontrollierter Bluthochdruck (z.B. BP >150/100 mmHg unter Behandlung mit zwei Blutdrucksenkern), Rhythmusanomalitäten, die einer dauerhaften Therapie bedürfen, klinisch signifikante Herzklappenerkrankung.</p> <p>10. Gegenwärtig aktive Infektion.</p> <p>11. Andere maligne Erkrankung in der Krankengeschichte innerhalb der letzten 5 Jahre, die signifikant die Diagnose, Untersuchung oder Prognose des metastasierten Brustkrebs beeinflussen.</p> <p>12. Malabsorptionssyndrom oder unzureichende gastrointestinale Funktion, vorherige Diagnose einer ulzerierenden Kolitis.</p> <p>13. Gleichzeitige Behandlung mit anderen experimentellen Substanzen; Teilnahme an anderen klinischen Studien mit Substanzen ohne Marktzulassung innerhalb von 30 Tagen vor Studieneintritt.</p> <p>14. Unzureichend kontrollierter Diabetes, bekannte HIV-Infektion oder chronische Hepatitis B oder C oder eine Hepatitis B oder C in der Krankengeschichte, ernsthaft beeinträchtigte Leberfunktion (Child-Pugh, Klasse A, B oder C).</p> <p>15. Jegliches schwerwiegendes und/oder instabiles bereits existierendes medizinisches, psychiatrisches oder anderweitiges Leiden, welches mit der Sicherheit des Studienteilnehmers, der Einholung des Patienteneinverständnisses oder der Kooperationsbereitschaft zur Studienbehandlung kollidiert (inklusive schwerwiegende Lungenerkrankung, AIDS und schwerwiegende aktive Infektion sowie Diabetes mellitus).</p> <p>16. Männliche Patienten.</p>
Prüfsubstanz	Siehe Referenzdokument für Everolimus hinsichtlich Information zu physikalischen und chemischen Eigenschaften von Everolimus und eine Liste der sonstigen Bestandteile und Trägerstoffe.
Nicht-Prüfsubstanzen	Die endokrine Behandlung (Tamoxifen, Anastrozol, Letrozol oder Fulvestrant) erfolgt gemäß Herstellerbeschreibung in der vorgesehenen Weise und nach den deutschen Richtlinien der AGO Breast Kommission.

Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (PFS) definiert als die Zeitspanne zwischen Randomisierung und dokumentiertem Progress oder Tod durch jedwede Ursache
Sekundäre und Tertiäre Endpunkte	<p>Das Ansprechen der Tumorläsionen wird nach den Untersuchungen des Prüfarztes bestimmt und nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST) bewertet. Fehlende Daten zum Ansprechen werden als Nichtansprechen gewertet.</p> <p>Die Dauer des Ansprechens ist definiert als Zeitspanne zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen und dokumentiertem Krankheitsprogress oder Tod aus jedwedem Grunde.</p> <p>CBR ist definiert als alle Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission und einem Nichtfortschreiten der Erkrankung für mindestens 24 Wochen.</p> <p>Gesamtüberleben (OS) ist definiert als die Zeitspanne zwischen Randomisierung und Tod aus jedwedem Grunde.</p> <p>Die chemofreie Zeitspanne ist definiert als die Zeit vom letzten Tag der Chemotherapie in der metastasierten Situation bis zum ersten Tag der nächsten Chemotherapie oder bei Patienten, die in der metastasierten Situation noch keine Chemotherapie erhalten haben: Die Erstdiagnose von Metastasen bis zum Start der Erstlinienchemotherapie in der metastasierten Situation.</p> <p>Sicherheit nach Toxizitätsgraden ist definiert nach der NCI-CTCAE-Version 4.03. Die Kooperationsbereitschaft wird nach der Anzahl und den Gründen der Patienten bemessen, deren Behandlung reduziert, verschoben oder endgültig abgebrochen wurde.</p> <p>Knochenmarkerbestimmung im Blut und/oder im Urin</p> <p>Tertiäre Endpunkte: PI3K/mTor und andere ähnliche Marker in Gewebe, das direkt vor Studieneintritt gesammelt wurde.</p>
Biomaterial	<ul style="list-style-type: none"> - Paraffin-eingebettetes Tumorgewebe der Primärerkrankung/der Metastase. - Plasma und Serum zur Baseline, nach 8 und dann immer alle 12 Wochen, sowie bei Progress. - Urin zur Baseline, nach 8 und dann immer alle 12 Wochen, sowie bei Progress.

<p>Statistische Methoden / Anzahl an Patienten</p>	<p>Eine modifizierte intention-to-treat (mITT) Analyse hinsichtlich des primären Endpunkts wird alle randomisierten Patienten einschließen, die zumindest eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Es ist geplant innerhalb von 24 Monaten 134 Patienten für diese Studien zu rekrutieren, 67 in jeden Arm, um mit einem 2-sided log-rank-Test eine Verbesserung des PFS von 3 auf 5 Monate (HR 0.6) mit einem alpha von 0.05, einem beta von 0.8 und einer gewöhnlichen exponentiellen lost-to-follow-up-Rate von 10% in einem Jahr zu zeigen. Die Analyse wird durchgeführt werden sobald 120 Patienten ein dokumentiertes Event haben, was 9 Monate nach der Aufnahme des letzten Patienten erreicht sein dürfte.</p>
<p>Anzahl der Zentren</p>	<p>40 Zentren</p>
<p>Ungefähre Fristen</p>	<p>Rekrutierungszeitraum: 24 Monate (Q-II 2013 – Q-I 2015)</p> <p>Studienstart (FPFV): 01.04.2013</p> <p>Rekrutierungsende (LPFV): 01.04.2015</p> <p>Finale Analyse: 01.01.2016</p> <p>Studienende (LPLV): 01.04.2016</p> <p>Abschluss des Clinical Study Reports (CSR): 31.12.2016</p>