

Synopse	
Titel	PERFORM: Eine ePidEmiologische, pRospektive Beobachtungs-studie zur Erhebung von Evidenz aus der Versorgungsrealität von Patientinnen und Patienten mit HR+/HER2- Fortgeschrittenem Brustkrebs, die in der Erstlinie gemäß aktuellem Behandlungsstandard mit einer endokrin-basierten Palbociclib-KoMbinationstherapie behandelt werden
Version	2.0
Datum	27. August 2020
Sponsor	Pfizer Pharma GmbH
Wissenschaftlicher Leiter	Prof. Dr. med. Michael Patrick Lux, MBA Frauen- und Kinderklinik St. Louise Husener Str. 81, 33098 Paderborn Tel. 05251 / 864121 Fax 05251 / 864122
Studienrationale	In Deutschland erkranken jährlich rund 71.000 Frauen und 700 Männer an Brustkrebs. Trotz Therapiemaßnahmen mit kurativer Intention erleiden mindestens 10% der Brustkrebserkrankten einen unheilbaren Krankheitsfortschritt oder sie werden bereits in diesem späten Stadium diagnostiziert. Ungefähr zwei Drittel aller Mammakarzinome sind HR+ (Hormonrezeptor)-positiv und HER2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)-negativ (HR+/HER2-). Patientinnen und Patienten (<i>im Folgenden:</i> Patienten) mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem (<i>im Folgenden:</i> fortgeschrittenem Brustkrebs) HR+/HER2- Brustkrebs erhielten lange standardmäßig eine endokrine Monotherapie in der ersten Behandlungslinie. Internationale, doppelblinde, randomisierte klinische Phase 3 Studien, in welchen die endokrine Therapie mit dem <i>Cyclin-dependent kinase</i> (CDK4/6) Inhibitor Palbociclib (Ibrance®) kombiniert wurde, zeigten eine überlegene Wirksamkeit und ein konsistent klinisch gut handhabbares Nebenwirkungsprofil für die Kombination gegenüber der endokrinen Monotherapie. In nationalen und internationalen evidenzbasierten Leitlinien wird die Kombination der endokrinen Therapie mit einem CDK4/6 Inhibitor inzwischen als die zu bevorzugende Standardtherapie für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem HR+/HER2- Brustkrebs empfohlen. Im klinischen Versorgungsalltag (der sogenannten <i>Real World</i>) können sich die Patientenpopulationen jedoch von denen in klinische Studien eingeschlossenen Patienten unterscheiden. Darüber hinaus ist die wissenschaftliche Frage, wie es sich mit der Wirksamkeit verschiedener Folgetherapien verhält, bisher ungeklärt. Daher ist es von hohem medizinischem Interesse klinisch und patientenrelevante Erkenntnisse zu dem neuen Goldstandard in der ersten Therapielinie und möglichen Folgetherapien in der klinischen Routine zu gewinnen.
Fragestellung und Ziele	Die prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie PERFORM untersucht medizinisch- und patientenrelevante Parameter zu der Kombination aus Palbociclib und einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als Erstlinientherapie gemäß aktueller, lokal gültiger Fachinformation bei Patienten mit HR+/HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs im Versorgungsalltag in Deutschland und Österreich.

	<p>Das Ziel der nicht-interventionellen Studie PERFORM ist der evidenzbasierte Erkenntnisgewinn zur Wirksamkeit von Palbociclib in der klinischen Routineanwendung sowie die Erhebung und Auswertung von als patientenrelevant angesehenen Endpunkten, wie zum Beispiel die Zeit bis zur ersten nachfolgenden (Chemo)Therapie und longitudinale Messungen zu patientenberichteter Lebensqualität (<i>Patient-reported Outcomes</i>, PROs) über den ersten Krankheits-progress hinaus. Um Einblicke zu aktuellen Behandlungsmustern, ausgehend von einer endokrin-basierten Palbociclib Kombinationstherapie in der Erstlinie gemäß den aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen zu gewinnen, werden systematisch alle nachfolgenden Therapiesequenzen und Gründe für die jeweiligen Therapieentscheidungen dokumentiert. Die Wirksamkeit der Folgetherapien und der Therapiesequenzen wird unter anderem durch die Berechnung des progressionsfreien Überlebens (PFS) beschrieben. Unter Berücksichtigung der heterogeneren Patientenpopulation in der Versorgungsrealität ist es außerdem Ziel der PERFORM Studie, <i>Real-World</i> Evidenz für die Wirksamkeit von Palbociclib in klinisch relevanten Subgruppen zu erheben, welche in streng kontrollierten klinischen Studien unterrepräsentiert sein könnten. Eine weitere wissenschaftliche Fragestellung ist, wie die Präzisionsmedizin im klinischen Routinealltag bereits umgesetzt wird.</p>
<p>Studiendesign</p>	<p>Dies ist eine nicht-interventionelle, multizentrische, prospektive, einarmige Beobachtungsstudie (NIS). Geeignete Patienten werden zur Kombinationstherapie mit Palbociclib und einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant zur Erstlinie eingeschlossen. Der Erstliniendokumentation folgt die Beobachtung der Folgetherapien, bis der Patient seine Studienteilnahme beendet.</p> <div data-bbox="491 1263 1385 1547" data-label="Diagram"> </div> <p>Figure 1: Vereinfachtes Studiendesign</p> <p>Es können ausschließlich Patienten eingeschlossen werden, für die ihr behandelnder Arzt bereits <u>vor</u> ihrer möglichen Teilnahme an der vorliegenden Studie eine Erstlinientherapie mit Palbociclib gemäß aktueller, lokal gültiger Fachinformation vorgesehen hat. Alle in dieser Studie dokumentierten Daten werden als Teil der routinemäßigen klinischen Praxis bei der vorliegenden Patientenpopulation im Fachgebiet des behandelnden Arztes in Deutschland und Österreich erhoben.</p>
<p>Anzahl der Zentren</p>	<p>320 Studienzentren</p>
<p>Teilnehmende Länder</p>	<p>Deutschland, Österreich</p>

Anzahl der Patienten	1.900
Indikation	<p>Patienten mit HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs, die von ihrem behandelnden Arzt für die Erstlinientherapie mit Palbociclib</p> <ul style="list-style-type: none"> – in Kombination mit einem Aromatasehemmer, oder – in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten <p>gemäß aktueller, lokal gültiger Fachinformation vorgesehen sind. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH Agonisten (LHRH = <i>Luteinizing Hormone Releasing Hormone</i>) kombiniert werden.</p>
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> a) Unterzeichnete, schriftliche und datierte Einverständniserklärung des Patienten, aus der hervorgeht, dass der Patient über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde b) HR+/HER2- lokal fortgeschrittener, inoperabler oder metastasierter Brustkrebs c) Gestellte Indikation zur Erstlinientherapie mit einer endokrinbasierten Palbociclib-Kombinationstherapie gemäß aktueller, lokal gültiger Fachinformation d) Patienten, die nach Ermessen des Arztes willens und in der Lage sind, den regelmäßigen Visiten gemäß des lokalen Versorgungsstandards nachzukommen e) Alter \geq 18 Jahre
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> a) Jegliche Kontraindikation gemäß aktueller, lokal gültiger Fachinformation b) Vorherige systemische antineoplastische Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> – <i>Ausnahme:</i> Die Erstlinienbehandlung mit der endokrinbasierten Palbociclib-Kombinationstherapie darf bis zu max. 4 Wochen vor Einschluss begonnen worden sein. c) Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses an einer interventionellen klinischen Studie teilnehmen, die Prüfpräparate oder vermarktete Produkte umfasst. <ul style="list-style-type: none"> – <i>Hinweis:</i> Eine gleichzeitige Teilnahme an anderen nicht-interventionellen/ beobachtenden Studien, Registern und Netzwerken der translationalen Forschung (z.B. PRAEGNANT, OPAL) oder Krankenaktenanalysen ist erlaubt. d) Patienten, die nicht in der Lage sind, die Art der Studie zu verstehen oder nicht bereit sind, die Einwilligungserklärung zu unterschreiben.
Primäres Studienziel und primärer Endpunkt	<p>Wirksamkeit, gemessen an dem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Progressionsfreien Überleben (PFS) der Erstlinienbehandlung, definiert als Zeit von Beginn der Erstlinienbehandlung bis zum Datum des ersten Progresses, festgestellt durch den behandelnden Arzt, oder bis zum Tod aufgrund einer beliebigen Ursache

<p>Sekundäre Studienziele und sekundäre Endpunkte</p>	<p>Wirksamkeit, gemessen durch den sekundären Hauptendpunkt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Wirksamkeit in Bezug auf die Behandlungssequenz definiert durch das Kohorten-spezifische <ol style="list-style-type: none"> a. PFS der Zweitlinienbehandlung, definiert als Zeit vom Beginn der Zweitlinienbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung nach Einschätzung des lokalen Prüfarztes oder bis zum Tod aufgrund einer beliebigen Ursache b. PFS2, definiert als Zeit vom Beginn der Erstlinienbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung bei der jeweiligen Zweitlinienbehandlung nach Einschätzung des lokalen Prüfarztes oder bis zum Tod aufgrund einer beliebigen Ursache <p style="margin-left: 40px;">Kohorten werden nach Substanzklasse der Zweitlinientherapie im Anschluss an die endokrin-basierte Palbociclib Erstlinientherapie definiert.</p> 3. Progressionsfreie Überlebensrate von Erst- und Zweitlinienbehandlung (PFSR), [PFSR6 /18 /24 /30 /36 #] 4. Gesamtüberleben (OS) 5. Gesamtüberlebensrate (OSR), [OSR12 /24 /36 /48 /60 /72 *] 6. Gesamtansprechrage von Erst- und Zweitlinienbehandlung (ORR) 7. Dauer des Ansprechens von Erst- und Zweitlinienbehandlung (DoR) 8. Krankheitskontrollrate von Erst- und Zweitlinienbehandlung (DCR) 9. Progressionsfreies Überleben (PFS) der Drittlinienbehandlung 10. Progressionsfreies Überleben 3 (PFS3) 11. Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) 12. Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (TFSC) <p>Patientenberichtete Lebensqualität, gemessen mit dem FACT-B</p> <ol style="list-style-type: none"> 13. Änderung von der Baseline im FACT-B Gesamtscore 14. Änderung von der Baseline im FACT-G Gesamtscore 15. Änderung von der Baseline in den FACT-B Subskalen-Scores 16. Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-B Gesamtscore 17. Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) im FACT-B Trial Outcome Index (TOI) 18. Analysen der Kohorten-spezifischen „Area Under the Curve (AUC)“ des FACT-B TOI-Physical/Functional/Breast (TOI-PFB) nach 12, 24, 36, 48 Monaten* (unabhängig von Krankheits- oder Behandlungssituation zu diesem Zeitpunkt) <hr style="width: 20%; margin-left: 0;"/> <p># Monate nach Therapiestart der Erst-/Zweitlinienbehandlung * Monate nach Therapiestart der Erstlinienbehandlung</p>
--	---

Dokumentationsvariablen	<p>Die Patienten werden entsprechend der lokalen, klinischen Routinepraxis und gemäß aktueller, lokal gültiger Fachinformation behandelt; es werden keine therapeutischen oder diagnostischen Maßnahmen durch eine Teilnahme an dieser Studie vorgeschrieben. Visiten und Untersuchungen werden wie in der Routine durchgeführt und zeitnah dokumentiert. Es werden ausschließlich Daten erhoben, die im Rahmen der klinischen Routine erfasst wurden. Die Dokumentation beinhaltet unter anderem:</p> <ul style="list-style-type: none">– Baseline-Dokumentation, z.B. Ein-/Ausschlusskriterien, demografische Faktoren und Versicherungsstatus, Menopausenstatus, Vorerkrankungen und Komorbiditäten (CCI), klinisch relevante Vor- und Begleittherapien, Antineoplastische Vortherapien, Tumorstatus, Gründe für die Therapieentscheidung– Allgemeinzustand des Patienten– Behandlung mit Palbociclib und dem endokrinen Kombinationspartner– Tumoransprechen (Datum und Methodik der im klinischen Alltag angewendeten Tumorbewertung)– Datum und Methodik der Erfassung der Tumorprogression– Datum der Therapieumstellung mit Begründung– Antineoplastische Folgetherapien (Art der Therapie, Datum der Therapieumstellung und Gründe für die Wahl der Therapie, Therapiedauer)– In der Routine erhobene Biomarker / durchgeführte Biopsien– Patientenberichtete Lebensqualität (PROs)– Allgemeine Einschätzung des Gesundheitszustandes– Überlebensstatus <p>Unerwünschte Ereignisse aller Grade und klinisch relevante Laborparameter werden im Rahmen der regulären Pharmakovigilanz-Berichterstattung von Beginn der Erstlinienbehandlung oder ab Einschluss des Patienten, sofern die Erstlinienbehandlung bereits vor Einschluss begonnen hat, bis zum Ende der individuellen Studienteilnahme eines Patienten erfasst.</p> <p>Anforderungen während des 1. Beobachtungszeitraumes (Erstlinientherapie):</p>
--------------------------------	--

	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="488 264 836 365">Sicherheitsereignis</th> <th data-bbox="836 264 1118 365">Im eCRF zu dokumentieren</th> <th data-bbox="1118 264 1422 365">Über UE Berichtsformular an Pfizer Arzneimittelsicherheit innerhalb von 24 Stunden</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="488 365 836 394">SUE</td> <td data-bbox="836 365 1118 394">Alle</td> <td data-bbox="1118 365 1422 394">Alle</td> </tr> <tr> <td data-bbox="488 394 836 423">UE</td> <td data-bbox="836 394 1118 423">Alle</td> <td data-bbox="1118 394 1422 423">Keine</td> </tr> <tr> <td data-bbox="488 423 836 667">Szenarien, die die Exposition gegenüber einem untersuchten Medikament beinhalten, einschließlich der Exposition während der Schwangerschaft, Exposition während des Stillens, Medikationsfehler, Überdosierung, Missbrauch, Paravasation, mangelnde Wirksamkeit und berufliche Exposition</td> <td data-bbox="836 423 1118 667">Alle (unabhängig davon, ob sie mit einem UE assoziiert sind), ausge-nommen berufliche Exposition</td> <td data-bbox="1118 423 1422 667">Alle (unabhängig davon, ob sie mit einem UE assoziiert sind). Hinweis: Jedes zugehörige UE wird zusammen mit dem Expositionsszenarium gemeldet.</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="488 703 1422 779">Anforderungen während des 2. Beobachtungszeitraumes nach Erstlinientherapie bis zum Ende der Studiendokumentation:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="488 813 836 913">Sicherheitsereignis</th> <th data-bbox="836 813 1118 913">Im eCRF zu dokumentieren</th> <th data-bbox="1118 813 1422 913">Über UE Berichtsformular an Pfizer Arzneimittelsicherheit innerhalb von 24 Stunden</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="488 913 836 1037">SUE</td> <td data-bbox="836 913 1118 1037">Alle (unabhängig davon, ob das Ereignis nach Einschätzung des Prüfarztes mit einem Pfizer-Produkt in Zusammenhang steht)</td> <td data-bbox="1118 913 1422 1037">Nur Ereignisse, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit einem Pfizer-Produkt in Zusammenhang stehen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="488 1037 836 1160">UE</td> <td data-bbox="836 1037 1118 1160">Alle (unabhängig davon, ob das Ereignis nach Einschätzung des Prüfarztes mit einem Pfizer-Produkt in Zusammenhang steht)</td> <td data-bbox="1118 1037 1422 1160">Nur Ereignisse, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit einem Pfizer-Produkt in Zusammenhang stehen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="488 1160 836 1404">Szenarien, die die Exposition gegenüber einem untersuchten Medikament beinhalten, einschließlich der Exposition während der Schwangerschaft, Exposition während des Stillens, Medikationsfehler, Überdosierung, Missbrauch, Paravasation, mangelnde Wirksamkeit und berufliche Exposition</td> <td data-bbox="836 1160 1118 1404">Alle (unabhängig davon, ob sie mit einem UE assoziiert sind), ausge-nommen berufliche Exposition</td> <td data-bbox="1118 1160 1422 1404">Alle (unabhängig davon, ob sie mit einem UE assoziiert sind). Hinweis: Jedes zugehörige UE wird zusammen mit dem Expositionsszenarium gemeldet.</td> </tr> </tbody> </table>	Sicherheitsereignis	Im eCRF zu dokumentieren	Über UE Berichtsformular an Pfizer Arzneimittelsicherheit innerhalb von 24 Stunden	SUE	Alle	Alle	UE	Alle	Keine	Szenarien, die die Exposition gegenüber einem untersuchten Medikament beinhalten, einschließlich der Exposition während der Schwangerschaft, Exposition während des Stillens, Medikationsfehler, Überdosierung, Missbrauch, Paravasation, mangelnde Wirksamkeit und berufliche Exposition	Alle (unabhängig davon, ob sie mit einem UE assoziiert sind), ausge-nommen berufliche Exposition	Alle (unabhängig davon, ob sie mit einem UE assoziiert sind). Hinweis: Jedes zugehörige UE wird zusammen mit dem Expositionsszenarium gemeldet.	Sicherheitsereignis	Im eCRF zu dokumentieren	Über UE Berichtsformular an Pfizer Arzneimittelsicherheit innerhalb von 24 Stunden	SUE	Alle (unabhängig davon, ob das Ereignis nach Einschätzung des Prüfarztes mit einem Pfizer-Produkt in Zusammenhang steht)	Nur Ereignisse, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit einem Pfizer-Produkt in Zusammenhang stehen	UE	Alle (unabhängig davon, ob das Ereignis nach Einschätzung des Prüfarztes mit einem Pfizer-Produkt in Zusammenhang steht)	Nur Ereignisse, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit einem Pfizer-Produkt in Zusammenhang stehen	Szenarien, die die Exposition gegenüber einem untersuchten Medikament beinhalten, einschließlich der Exposition während der Schwangerschaft, Exposition während des Stillens, Medikationsfehler, Überdosierung, Missbrauch, Paravasation, mangelnde Wirksamkeit und berufliche Exposition	Alle (unabhängig davon, ob sie mit einem UE assoziiert sind), ausge-nommen berufliche Exposition	Alle (unabhängig davon, ob sie mit einem UE assoziiert sind). Hinweis: Jedes zugehörige UE wird zusammen mit dem Expositionsszenarium gemeldet.
Sicherheitsereignis	Im eCRF zu dokumentieren	Über UE Berichtsformular an Pfizer Arzneimittelsicherheit innerhalb von 24 Stunden																							
SUE	Alle	Alle																							
UE	Alle	Keine																							
Szenarien, die die Exposition gegenüber einem untersuchten Medikament beinhalten, einschließlich der Exposition während der Schwangerschaft, Exposition während des Stillens, Medikationsfehler, Überdosierung, Missbrauch, Paravasation, mangelnde Wirksamkeit und berufliche Exposition	Alle (unabhängig davon, ob sie mit einem UE assoziiert sind), ausge-nommen berufliche Exposition	Alle (unabhängig davon, ob sie mit einem UE assoziiert sind). Hinweis: Jedes zugehörige UE wird zusammen mit dem Expositionsszenarium gemeldet.																							
Sicherheitsereignis	Im eCRF zu dokumentieren	Über UE Berichtsformular an Pfizer Arzneimittelsicherheit innerhalb von 24 Stunden																							
SUE	Alle (unabhängig davon, ob das Ereignis nach Einschätzung des Prüfarztes mit einem Pfizer-Produkt in Zusammenhang steht)	Nur Ereignisse, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit einem Pfizer-Produkt in Zusammenhang stehen																							
UE	Alle (unabhängig davon, ob das Ereignis nach Einschätzung des Prüfarztes mit einem Pfizer-Produkt in Zusammenhang steht)	Nur Ereignisse, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit einem Pfizer-Produkt in Zusammenhang stehen																							
Szenarien, die die Exposition gegenüber einem untersuchten Medikament beinhalten, einschließlich der Exposition während der Schwangerschaft, Exposition während des Stillens, Medikationsfehler, Überdosierung, Missbrauch, Paravasation, mangelnde Wirksamkeit und berufliche Exposition	Alle (unabhängig davon, ob sie mit einem UE assoziiert sind), ausge-nommen berufliche Exposition	Alle (unabhängig davon, ob sie mit einem UE assoziiert sind). Hinweis: Jedes zugehörige UE wird zusammen mit dem Expositionsszenarium gemeldet.																							
<p data-bbox="201 1435 427 1688">Patienten-berichtete Lebensqualität (<i>patient-reported outcomes</i>, PRO) und weitere Abfragen</p>	<p data-bbox="488 1435 1422 1581">1) Die allgemeine und gesundheitsbezogene patientenberichtete Lebensqualität wird bei Studieneinschluss (Baseline), dann alle 3 Monate bis zum Ende der Studienteilnahme und einmalig zum Ende der Behandlung mit Palbociclib erhoben.</p> <p data-bbox="528 1592 1331 1630">Der folgende validierte Fragebogen wird verwendet: FACT-B</p> <p data-bbox="528 1641 1422 1823">Die Fragebogen zu Studienbeginn (Baseline) und am Ende der Behandlung mit Palbociclib (EOT) werden direkt vom Prüfzentrum zur Verfügung gestellt. Die weiteren Fragebogen werden alle drei Monate ab Studienbeginn während der Studienteilnahme per Post direkt an die Patienten geschickt.</p> <p data-bbox="488 1861 1422 1968">2) Die sozioökonomischen Faktoren des Patienten werden bei Studieneinschluss (Baseline) mittels eines kurzen Fragebogens erhoben und vom Studienzentrum zur Verfügung gestellt.</p>																								

	<p>3) Die Erwartung an die endokrin-basierte Palbociclib-Kombinationstherapie und die Zufriedenheit mit derselben werden bei Studieneinschluss (Baseline) (vom Prüfzentrum zur Verfügung gestellt) und 3 Monate nach Studieneinschluss (per Post direkt an die Patientin geschickt) erhoben.</p> <p>Für die Gewährleistung des Datenschutzes erfolgt die Logistik der versendeten Fragebogen über einen unabhängigen, vertrauenswürdigen Drittdienstleister.</p>
Arztfragebogen	<p>1) Teilnehmende Ärzte werden nach den Gründen für ihre Entscheidung zur Erstlinienbehandlung sowie nach den Gründen für die Wahl der jeweiligen nachfolgenden Therapielinie(n) befragt.</p> <p>2) Ergänzend werden die teilnehmenden Ärzte bei jeder Visite um ihre routinemäßige Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes ihres Patienten gebeten.</p> <p>3) Zudem werden die Ärzte gebeten, Angaben zum Patientenmanagement zu machen. Hier wird erfasst, ob die Überwachung der Behandlung mit Palbociclib ausschließlich durch den Onkologen oder gemeinsam mit einem Hausarzt erfolgt.</p>
Fallzahlkalkulation	<p>Dies ist eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie mit dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS). Die Analysen erfolgen rein deskriptiv, es gibt keine präspezifizierte Hypothese oder Hypothesentestung. Die Fallzahlkalkulation basiert auf vorliegenden Literaturwerten des medianen PFS in dieser Patientenpopulation unter endokrin-basierter Palbociclib-Kombinationstherapie (PALOMA-2). Basierend auf diesen Annahmen ergibt sich eine Fallzahl von 929 Patienten und in Erwartung einer Drop-out-Rate von 20-25% eine finale Fallzahl von 1.200 Patienten.</p> <p>Für den wichtigsten sekundären Endpunkt – das Substanzklassenspezifische PFS der Zweitlinienbehandlung – ist eine Fallzahl von 1.900 Patienten erforderlich, um verschiedene Szenarien mit ausreichender Präzision beschreiben zu können.</p> <p>Die geschätzte Dauer des PFS der Zweitlinienbehandlung nach einer endokrin-basierten Erstlinientherapie mit CDK4/6i (3 Monate, 9 Monate und 15 Monate) und der geschätzte Anteil der Patienten pro Substanzklasse (40%, 30%, 20%, 10%) basiert auf Literaturangaben. Angesichts der angenommenen Drop-out-Rate von 20% werden 380 von 1.900 Patienten nicht für die Analyse des primären Endpunkts PFS in Frage kommen. Da die OS-Rate beim medianen PFS der Erstlinienbehandlung mit Palbociclib-Letrozol etwa 85% beträgt, werden weitere 228 Patienten vor Beginn einer nachfolgenden Zweitlinienbehandlung verstorben sein. In Erwartung einer Drop-out-Rate von etwa 10% für die Analyse des PFS der Zweitlinienbehandlung werden weitere 132 Patienten nicht für die Analyse zur Verfügung stehen. Insgesamt kommen folglich 740 Patienten nicht für die Analyse des wichtigsten sekundären Endpunktes in Frage.</p>

	Um eine endgültige Fallzahl von etwa 1.160 Patienten für die Analyse des PFS der Zweitlinienbehandlung zu erreichen, die eine ausreichende Präzision ermöglicht, müssen insgesamt 1.900 Patienten eingeschlossen werden
Qualitätskontrolle	Die Qualität der Dokumentation wird durch regelmäßiges, zentrales risikobasiertes Datenmonitoring und ggf. Onsite-Monitoring-Visiten in den Zentren sichergestellt. Die PERFORM Studie wurde den zuständigen Ethikkommissionen vorgelegt, bei der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM) angezeigt und folgt den aktuellen regulatorischen Empfehlungen zur Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle.
Interimsanalysen	Es sind 5 Interimsanalysen geplant (2021-2025). Inhalte werden im SAP spezifiziert und gemäß Dokumentationsstatus ausgewertet.
Meilensteine	Gesamte Studiendauer: 8,5 Jahre, davon 4 Jahre Rekrutierung
	Beginn der Datenerfassung: Q3/Q4-2020
	Ende der Rekrutierung: Q3/Q4-2024
	Ende der Datenerfassung: Q1/Q2-2028
	Finaler Studienreport: Q1-2029

This document contains confidential information belonging to Pfizer. Except as otherwise agreed to in writing, by accepting or reviewing this document, you agree to hold this information in confidence and not copy or disclose it to others (except where required by applicable law) or use it for unauthorized purposes. In the event of any actual or suspected breach of this obligation, Pfizer must be promptly notified.