

**EINE PHASE II STUDIE ZUR UNTERSUCHUNG DER DOPPELTEN  
HER2-BLOCKADE MIT AFATINIB UND TRASTUZUMAB IN KOMBINATION  
MIT NEOADJUVANTER CHEMOTHERAPIE BEI PATIENTINNEN  
MIT HER2-POSITIVEM PRIMÄREM BRUSTKREBS  
(DAFNE)**

**GBG 70**

**EudraCT-Nr.: 2011-004704-38**

***Eine gemeinsame Studie der AGO Breast und  
der German Breast Group***

**– Prüfplan (Version 02.12.2011) –  
Deutsche Zusammenfassung**

**GBG Subboard Neoadjuvant**

Prof. Dr. J. U. Blohmer, Berlin  
Prof. Dr. Dr. h.c. S.-D. Costa, Magdeburg  
Dr. H. Eidtmann, Kiel  
Prof. Dr. B. Gerber, Rostock  
Dr. C. Hanusch, München  
(Leiter der Klinischen Prüfung)  
Prof. Dr. J. Hilfrich, Hannover  
Prof. Dr. J. Huober, Düsseldorf  
Prof. Dr. C. Jackisch, Offenbach  
PD Dr. S. Kümmel, Essen  
Prof. Dr. S. Loibl, Neu-Isenburg  
PD Dr. S. Paepke, München  
Prof. Dr. A. Schneeweiss, Heidelberg  
(Study Co-Chair)  
Prof. Dr. G. von Minckwitz, Neu-Isenburg  
(Study Co-Chair)  
Prof. Dr. C. Denkert, Berlin (Pathologie)  
Dr. P.A. Gerber, Düsseldorf (Dermatologie)

**AGO Breast Board**

Dr. I. Bauerfeind, Landshut  
Prof. Dr. M. Beckmann, Erlangen  
PD Dr. P. Fasching, Erlangen / Los Angeles, CA (USA)  
Prof. Dr. T. Fehm, Tübingen  
Prof. Dr. W. Janni, Ulm  
Dr. S. Kahlert, München  
Prof. Dr. G. Konecny, Los Angeles, CA (USA)  
Prof. Dr. T. Kühn, Esslingen  
Prof. Dr. H.-J. Lück, Hannover  
Prof. Dr. V. Möbus, Frankfurt am Main  
Prof. Dr. V. Müller, Hamburg  
Prof. Dr. C. Thomssen, Halle/Saale  
Prof. Dr. M. Untch, Berlin  
Dr. B. Fleige, Berlin (Pathologie)

## Deutsche Zusammenfassung

<b>Titel der Studie</b>	Eine Phase II Studie zur Untersuchung der doppelten HER2-Blockade mit Afatinib und Trastuzumab in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie bei Patientinnen mit HER2-positivem primärem Brustkrebs (DAFNE Studie).
<b>Studiencode</b>	GBG 70
<b>EudraCT-Nr.</b>	2011-004704-38
<b>Sponsor</b>	GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
<b>Studien-Phase</b>	Phase II
<b>Rationale</b>	<p>Die Anthrazyklin-Taxan-haltige Chemotherapie-Kombination von mindestens 18 Wochen repräsentiert den Standard der neoadjuvanten Behandlung von Patientinnen mit primärem Brustkrebs. Bei HER2-positiver Erkrankung wird zusätzlich Trastuzumab simultan gegeben. Durch diese neoadjuvante Therapieform der Anthrazyklin-Taxan-haltigen Chemotherapie gleichzeitig mit Trastuzumab wird eine Rate der pathologischen Komplettremission (pCR-Rate) von ca. 40% erreicht.</p> <p>Aktuelle Ergebnisse zeigen, dass eine doppelte Blockade des HER2-Rezeptors (z.B. Trastuzumab + Lapatinib, Trastuzumab + Pertuzumab) zusammen mit einer Chemotherapie-Behandlung die pCR-Rate um ca. 20% erhöhen kann.</p> <p>Bisher ist unbekannt, ob die Gabe von Afatinib (BIBW 2992), einem irreversiblen Inhibitor der Rezeptoren der HER-Familie, zu einer zusätzlichen Blockade der HER2-vermittelten Signalkaskade führt, wenn es in Kombination mit Trastuzumab gegeben wird.</p> <p>Die neoadjuvante Therapie bietet die Gelegenheit, schnell und präzise die Wirkung der systemischen Behandlung durch die Ermittlung der pCR nach der Operation einzuschätzen. Sie erlaubt die Behandlung auch von Patientinnen mit einer HER2-positiven Brustkrebserkrankung vor der Operation ohne Standardbehandlung mit Trastuzumab. Entsprechend der aktuellen Leitlinie wird Trastuzumab auch nach der Operation gegeben.</p> <p>Das Ziel dieser Studie ist es zu zeigen, ob eine Chemotherapie mit Afatinib und Trastuzumab zu einer weiteren Erhöhung der pCR-Rate führt.</p> <p>Durch eine sechswöchige Behandlung mit Afatinib und Trastuzumab vor Beginn der Chemotherapie soll es ermöglicht werden, frühzeitig Veränderungen der Biomarker und des klinischen Ansprechens auf eine Chemotherapie-freie doppelte Blockade des HER2-Rezeptors zu untersuchen. Dies kann indirekt mit den Ergebnissen aus der Chemotherapie-freien Phase der NeoALTTO Studie verglichen werden.</p>

	Aufgrund der bisher noch unbekanntenen potentiellen Kardiotoxizität bei einer doppelten HER2-Blockade in Kombination mit einem Anthrazyklin werden beide HER2-Inhibitoren gleichzeitig nur mit Paclitaxel gegeben.
<b>Primäres Ziel</b>	Bestimmung der Rate der pathologischen Komplettremission (pCR = ypT0/is ypN0) nach neoadjuvanter Behandlung mit Afatinib und Trastuzumab in Kombination, gefolgt von Afatinib und Trastuzumab mit wöchentlichem Paclitaxel sowie Epirubicin, Cyclophosphamid und Trastuzumab bei Patientinnen mit unbehandeltem, primärem HER2-positivem Brustkrebs (Ausschluss einer pCR-Rate von 55% oder weniger).
<b>Sekundäres Ziel</b>	<p>Bestimmung der Rate von ypT0 ypN0, ypT0, ypT0/is, ypN0 und Regressionsgrad nach Sinn.</p> <p>Bestimmung der Ansprechrate von Brusttumor und axillären Lymphknoten anhand körperlicher Untersuchungen und bildgebender Verfahren (Sonographie, Mammographie oder MRT) nach Ende der sechswöchigen Gabe von Afatinib und Trastuzumab und vor der Operation.</p> <p>Bestimmung der Rate von Brust- und axillärer Erhaltung nach Therapie.</p> <p>Beurteilung der Toxizität und Compliance.</p> <p>Ermittlung der Korrelation der pCR-Rate mit Hauttoxizitäten bzw. Diarrhö.</p> <p>Untersuchung definierter Biomarker wie EGFR, HER2, HER3, HER4, TGF<math>\beta</math>, EGF, AREG, HBEGF, BTC, EPIGEN, EREG, NRG1, NRG2, Neuroglycan, Tomoregulin, NRG4, NRG3K-RAS, MET, IGF1-R, IRS1, PTEN, FGFR1, FGFR2, FGFR3, AXL, RET, DGFR, der EGFR-Signatur, Ki67, p95HER2 und PI3K-Mutationen vor Beginn der Gabe von Afatinib und Trastuzumab sowie vor und nach der Chemotherapie.</p>
<b>Studiendesign und Behandlung</b>	<p>Die DAFNE Studie ist eine multizentrische, prospektive, offene Phase II Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Afatinib und Trastuzumab in Kombination, gefolgt von Afatinib und Trastuzumab mit wöchentlichem Paclitaxel sowie Epirubicin, Cyclophosphamid und Trastuzumab als neoadjuvanter Therapie bei Patientinnen mit unbehandeltem, primärem HER2-positivem Brustkrebs untersucht.</p> <p>Alle Patientinnen werden für eine Gesamtdauer von 30 Wochen wie folgt behandelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Wochen Afatinib und Trastuzumab,</li> <li>• 12 Wochen Paclitaxel wöchentlich, Afatinib (-1 Woche) und Trastuzumab,</li> <li>• 12 Wochen Epirubicin, Cyclophosphamid und Trastuzumab.</li> </ul> <p>Die Behandlung wird bis zur Operation oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung, unzumutbaren Toxizitäten oder Zurückziehen der</p>

	Einwilligungserklärung der Patientin durchgeführt.
<b>Run-In Phase und Safety Monitoring</b>	<p>Eine integrierte Sicherheitsphase mit einer zeitnahen Erfassung der Toxizitätsdaten ist für die ersten 15 Patientinnen geplant, die in die Studie eingebracht werden. Eine sorgfältige Echtzeitüberwachung und Analyse der Sicherheit wird mittels Telefonkonferenzen durchgeführt, nachdem die 5., 10. und 15. Patientin für mindestens 12 Wochen in der Studie behandelt wurde. Die Entscheidung zur Fortsetzung oder zur Änderung des Prüfplans wird auf dieser Sicherheitsanalyse basieren und durch das Protocol Board nach Beratung mit dem Independent Data Monitoring Committee (IDMC) getroffen. Falls mehr als 4 Patientinnen die Afatinib-Behandlung während der ersten 12 Wochen vorzeitig beendet haben, muss der Prüfplan angepasst und Maßnahmen zur besseren Verträglichkeit der Behandlung durchgeführt werden. Sollte dies nicht möglich sein, muss die Studie vorzeitig beendet werden.</p>
<b>Einschlusskriterien</b>	<p>Patientinnen sind nur für die Teilnahme an der Studie geeignet, wenn sie die folgenden Ein-/Ausschlusskriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schriftliche Einwilligungserklärung vor Beginn für alle im Prüfplan beschriebenen Studienprozesse gemäß der lokalen gesetzlichen Bestimmungen.</li> <li>2. Komplette Baseline-Dokumentation muss an die GBG Forschungs GmbH gesendet werden.</li> <li>3. Unilateraler primärer Brustkrebs, histologisch bestätigt durch Stanzbiopsie. Feinnadelaspiration und Inzisionsbiopsie sind nicht erlaubt. Tumorläsion in der Brust mit einer sonographischen Größe von <math>\geq 2</math> cm (größter Durchmesser). 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.</li> <li>4. Operabler oder lokal fortgeschrittener oder inflammatorischer Brustkrebs (cT2 - cT4a-d). Bei Patientinnen mit multifokalem oder multizentrischem Brustkrebs muss die größte Läsion ausmessbar sein.</li> <li>5. Zentral bestätigter, positiver HER2-Status anhand der Stanzbiopsie. HER2-positiv ist definiert als IHC 3+ mit einem validierten Test oder FISH/SISH <math>\geq 2,0</math>. Formalin-fixiertes und in Paraffin eingebettetes (FFPE)-Gewebe der Stanzbiopsie muss vor der Registration einer Patientin an die DAFNE Zentralpathologie (Charité Berlin) gesendet werden.</li> <li>6. Zentral bestätigter Hormonrezeptor-Status (ER/ PgR).</li> <li>7. Alter <math>\geq 18</math> Jahre.</li> <li>8. Karnofsky Performance Status <math>\geq 80\%</math>.</li> <li>9. Normale Herzfunktion muss durch EKG und Herz-Ultraschall</li> </ol>

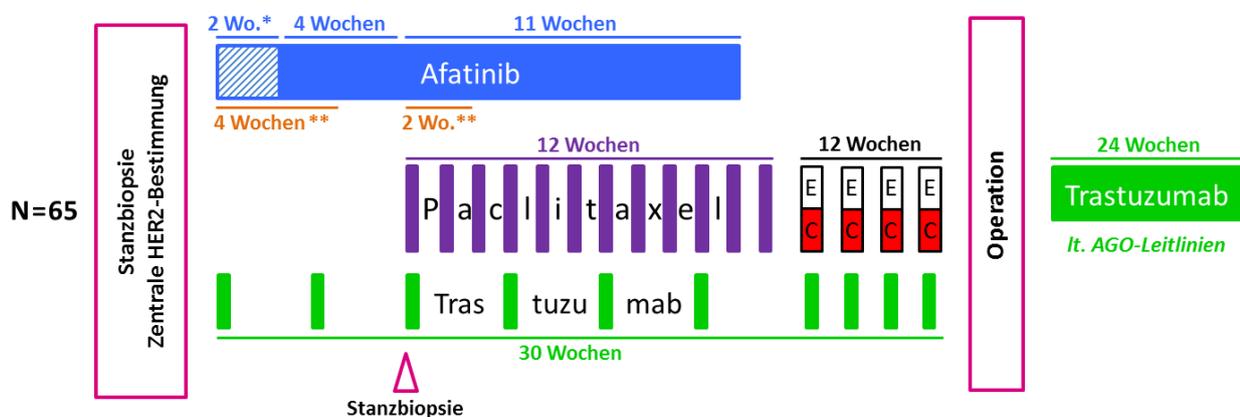
	<p>(LVEF oder Shortening Fraction) innerhalb von 3 Monaten vor Registration bestätigt werden (LVEF &gt; 55%).</p> <p>10. Laboruntersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatologie <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutrophile (ANC) <math>\geq 2,0 \times 10^9/l</math> und</li> <li>- Thrombozyten <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> und</li> <li>- Hämoglobin <math>\geq 10 \text{ g/dl}</math> (<math>\geq 6,2 \text{ mmol/l}</math>).</li> </ul> </li> <li>• Leberfunktion <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamt-Bilirubin <math>\leq 1,5x</math> oberer Normalwert und</li> <li>- ASAT (SGOT) und ALAT (SGPT) <math>\leq 1,5x</math> oberer Normalwert und</li> <li>- Alkalische Phosphatase <math>\leq 2,5x</math> oberer Normalwert.</li> </ul> </li> <li>• Nierenfunktion <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kreatinin <math>\leq 175 \mu\text{mol/l}</math> (2 mg/dl) oder <math>&lt; 1,5x</math> oberer Normalwert.</li> </ul> </li> </ul> <p>11. Negativer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) innerhalb von 14 Tagen vor Registration bei allen Frauen im gebärfähigen Alter.</p> <p>12. Komplette Staging-Untersuchungen innerhalb von 3 Monaten vor Registration. Für alle Patientinnen müssen bilaterale Mammographie, Brustultraschall (<math>\leq 21</math> Tage), Brust-MRT (optional), Röntgen-Thorax (PA und lateral), Ultraschall oder CT oder MRT des Abdomens sowie ein Knochenszintigramm durchgeführt werden. Im Falle eines positiven Knochenszintigramms ist eine Röntgenuntersuchung der Knochen durchzuführen. Falls klinisch indiziert, können weitere Untersuchungen durchgeführt werden.</p> <p>13. Patientinnen müssen für die Therapie und das Follow-up bereit und verfügbar sein. Patientinnen müssen am teilnehmenden oder am kooperierenden Prüfzentrum behandelt werden.</p>
<p><b>Ausschlusskriterien</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bilateraler Brustkrebs.</li> <li>2. Vorherige Chemotherapie gegen eine maligne Erkrankung.</li> <li>3. Vorherige Strahlentherapie gegen Brustkrebs.</li> <li>4. Schwangere oder stillende Patientinnen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate nicht-hormonelle Kontrazeption (Barriere-Methoden, intrauterine kontrazeptive Pessare, Sterilisierung) während der Studientherapie anwenden.</li> <li>5. Unzureichender Allgemeinzustand (ungeeignet für eine Anthrazyklin-Taxan-haltige Chemotherapie) nach Entscheidung der Prüferin / des Prüfers.</li> <li>6. Frühere Krebserkrankung mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 5 Jahren (ausgenommen CIS der Cervix und nicht-melanomatöses Karzinom der Haut).</li> <li>7. Bekannte oder bestehende interstitielle Lungenerkrankung.</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>8. Bekannte oder Verdacht auf Herzinsuffizienz (NYHA &gt; I) oder koronare Herzerkrankung, medikamentös zu behandelnde Angina pectoris, Z. n. Herzinfarkt, unkontrollierte arterielle Hypertension (d.h. Blutdruck &gt; 160/90 mm Hg unter Therapie mit zwei Medikamenten), Arrhythmien, die eine dauerhafte Therapie erforderlich machen, und klinisch relevante Herzklappenerkrankung.</li> <li>9. Vorbestehende relevante neurologische oder psychiatrische Erkrankung (z.B. Psychosen, Demenz oder Epilepsie), die das Verständnis der Studie und die Einverständniserklärung beeinträchtigen.</li> <li>10. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.</li> <li>11. Vorbestehende motorische oder sensorische Neuropathie mit einem Schweregrad <math>\geq 2</math> nach NCI-CTC-Kriterien.</li> <li>12. Keine vorhergehende oder bestehende Infektion (u.a. Hepatitis B und C, HIV).</li> <li>13. Bekannte Überempfindlichkeit gegen eines der im Rahmen der Studie zu verwendenden Medikamente.</li> <li>14. Anwendung von Kortikosteroiden, außer inhalative Kortikoide.</li> <li>15. Gleichzeitige Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dauerbehandlung mit Kortikosteroiden (außer diese wurde &gt; 6 Monate vor Studienbeginn begonnen und hat eine niedrige Dosis [<math>\leq 10</math> mg Methylprednisolon oder gleichwertig]).</li> <li>- Sexualhormone. Die Einnahme muss vor Studieneintritt beendet werden.</li> <li>- andere experimentelle Substanzen oder eine andere Krebstherapie.</li> </ul> </li> <li>16. Teilnahme an einer anderen Studie mit nicht zugelassenem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor Einschluss in diese Studie.</li> <li>17. Männliche Patienten.</li> </ol>
<b>Prüfpräparat</b>	<p>Afatinib 20 mg wird täglich für 17 Wochen gegeben. Während der ersten 2 Wochen wird Afatinib nur alle zwei Tage gegeben, um die Nebenwirkungen von Diarrhö sowie Hauttoxizitäten zu reduzieren.</p> <p>Eine Primärprophylaxe mit Loperamid 2x 2 mg täglich ist während der ersten 4 Wochen von Afatinib und Trastuzumab und der ersten 2 Wochen von Afatinib, Trastuzumab und Paclitaxel obligat. Danach kann die Prophylaxe gestoppt werden, wenn keine Diarrhö &gt; Grad 1 aufgetreten ist.</p>
<b>Andere Substanzen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. wöchentlich an Tag 1 q Tag 8 für 12 Wochen.</li> <li>• Epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1 q Tag 22 für 4 Zyklen.</li> <li>• Cyclophosphamid</li> </ul>

	<p>600 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1 q Tag 22 für 4 Zyklen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastuzumab <ul style="list-style-type: none"> <li>- Initiale Dosis: 8 mg/kg KG.</li> <li>- Erhaltungsdosis: 6 mg/kg KG an Tag 1 q Tag 22 für 9 Zyklen.</li> <li>- Postoperativ: Bis zu einer Maximaldauer von 1 Jahr entsprechend der aktuellen AGO-Leitlinie.</li> </ul> </li> </ul> <p>Diese Medikamente werden gemäß den Anwendungshinweisen und Empfehlungen der Hersteller an jeder Prüfstelle appliziert.</p>
<p><b>Primärer Endpunkt</b></p>	<p>Pathologische Komplettremission von Brust und Lymphknoten (ypT0/is ypN0).</p> <p>Keine mikroskopisch nachweisbaren invasiven Tumorzellen in allen Resektaten des Brustgewebes und der Axilla.</p> <p>Das pathologische Ansprechen wird anhand des während der Operation entfernten Brust- und Lymphgewebes ermittelt.</p> <p>Der primäre Endpunkt wird als Rate der pathologischen Komplettremission zusammengefasst. Ein zweiseitiges 90%-Konfidenzintervall wird nach Pearson und Copper berechnet. Ein zweiseitiger Ein-Gruppen-<math>\chi^2</math>-Test wird durchgeführt, um eine pCR-Rate von 55% oder weniger auszuschließen.</p>
<p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p>	<p><b>Andere pCR-Definitionen</b> (ypT0 ypN0, ypT0 ypN0/+, ypT0/is ypN0/+), ypT-jede ypN0, Regressionsgrad nach Sinn, Ansprechen anhand körperlicher Untersuchungen, Bildgebung, Brusterhaltung werden ebenso als Raten in jeder Behandlungsgruppe zusammengefasst, ein zweiseitiges 90%-Konfidenzintervall wird nach Pearson und Clopper berechnet, diese Tests sind als explorativ zu betrachten.</p> <p>Das <b>klinische und bildgebende Ansprechen</b> wird in der letzten Woche der sechswöchigen Behandlungsdauer von Afatinib und Trastuzumab und vor der Operation durch körperliche und bildgebende Untersuchungen beurteilt. Die Sonographie ist die bevorzugte Untersuchung, falls sie jedoch keine validen Ergebnisse liefert oder sie nicht durchgeführt worden ist, werden andere bildgebende Verfahren mit folgender Priorität herangezogen: MRT, Mammographie, CT. Dabei sollte dasselbe bildgebende Verfahren bei der Messung vor und nach der Therapie angewendet werden.</p> <p>Für definierte Kategorien von Wirksamkeit (Komplettremission, partielle Remission, stabile Erkrankung oder Progress) wird der Anteil der Patientinnen ermittelt und entsprechende Konfidenzintervalle berechnet.</p> <p>Patientinnen, bei denen kein Ansprechen bestimmt werden kann (wenn z.B. histologische Befunde nicht auswertbar sind), werden in die Berechnung einbezogen, d.h., diese Patientinnen beeinflussen die Erfolgsrate in der gleichen Weise wie das Versagen der Behandlung. Das klinische Ansprechen des Tumors durch Palpation vor der Operation wird, falls zutreffend, ebenfalls</p>

	<p>ermittelt.</p> <p><b>Rate der Brusterhaltenden Therapie:</b> Alle brusterhaltenden Operationen (Tumorektomie, Segmentektomie, Quadrantektomie) ohne Rekonstruktion werden als Rate zusammengefasst.</p> <p><b>Verträglichkeit und Sicherheit:</b> Deskriptive Statistiken werden für die Anzahl der Patientinnen erstellt, deren Medikamentengabe reduziert, verschoben oder dauerhaft abgebrochen werden musste. Gründe für einen Abbruch umfassen Wirksamkeit (z.B. Abbruch aufgrund eines Tumor-Progresses), Sicherheit (z.B. Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse) und Compliance (z.B. Abbruch aufgrund des Widerrufs der Einverständniserklärung durch die Patientin). Gründe für einen vorzeitigen Abbruch werden nach Hauptgründen kategorisiert und in Häufigkeitstabellen dargestellt. Die Sicherheit gemäß Toxizitätsgraden wird anhand der NCI-CTCAE Version 4.0 definiert.</p> <p><b>Translationalen Forschung:</b> Es werden Analysen durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge zwischen Biomarkern und der Wirksamkeit der Prüfpräparate zu ermitteln und potentiell prädiktive Sensitivitäts- bzw. Resistenzmarker zu identifizieren (pCR, kein Behandlungseffekt gemäß Regressionsgrad 0-1 nach Sinn). Fehlende Daten bei der Evaluation des Ansprechens werden als „kein Ansprechen“ definiert.</p>
<p><b>Statistische Methoden und Patientinnenanzahl</b></p>	<p>Eine „Intent-to-treat“ (ITT)-Analyse wird für alle Patientinnen durchgeführt. Zusätzlich wird eine „Per-protocol“ (PP)-Analyse vorgenommen, deren Definition Teil des Statistischen Analyseplans ist.</p> <p>Die pCR-Raten mit jeweils exakt 90%-Konfidenzintervall werden auf Basis der ITT- und PP-Patientinnen berechnet. Nicht-auswertbare Patientinnen (z. B. nicht-operierte Patientinnen) werden als „nicht-pCR“ betrachtet.</p> <p>Eine Interims-Sicherheitsanalyse wird 12 Wochen nach Einbringung der 15. Patientin durchgeführt. Falls mehr als 4 Patientinnen die Afatinib-Behandlung während der ersten 12 Wochen vorzeitig beendet haben, muss der Prüfplan angepasst und Maßnahmen zur besseren Verträglichkeit der Behandlung durchgeführt werden. Sollte dies nicht möglich sein, muss die Studie vorzeitig beendet werden.</p> <p>Die Fallzahlkalkulation basiert auf folgenden Annahmen:  Eine neoadjuvante Anthrazyklin-Taxan-haltige Chemotherapie mit gleichzeitiger Trastuzumab-Gabe führt zu einer pCR-Rate von ca. 40%. Bei einer zentralen Bestimmung des HER2-Status erhöht sich die pCR-Rate um 50%. Die Behandlung mit einer doppelten anti-HER2-Blockade parallel zur Chemotherapie erhöht die pCR-Rate um weitere 20 Prozentpunkte. Deshalb wird bei dieser Studie eine pCR-Rate von 70% erwartet.</p> <p>Um mit einem zweiseitigen Ein-Gruppen-<math>\chi^2</math>-Test eine pCR-Rate</p>

	<p>von 55% oder weniger mit <math>\alpha=0,1</math> und <math>1-\beta=80\%</math> auszuschließen, sind 65 auswertbare Patientinnen erforderlich.</p> <p>Diese Studie würde eine spätere Phase-III-Studie unterstützen, wenn eine pCR-Rate von 55% oder weniger ausgeschlossen werden kann. Es wird erwartet, dass dies der Fall ist, wenn die beobachtete pCR-Rate <math>\geq 65\%</math> beträgt, da bei dieser pCR-Rate der untere 90%-Konfidenzintervall über 55% liegt.</p> <p>In diese Studie sollen 65 Patientinnen eingebracht werden.</p>
<b>Zentrenanzahl</b>	ca. 10-15 Zentren in Deutschland.
<b>Rekrutierungszeitraum</b>	Q-II 2012 – Q-II 2013.
<b>Studiendauer</b>	Q-II 2012 – Q-II 2014 (12 Monate Rekrutierung plus 7 Monate Behandlungsdauer).
<b>Follow-up Phase</b>	Da keine studienspezifische Behandlung oder Untersuchung nach Ende der systemischen Studientherapie geplant ist, sind Operation und Follow-up-Phase kein Teil dieser Studie. Allerdings werden Informationen über den Gesundheitszustand der Patientinnen entweder anhand der jährlichen Krankenaktenauswertung an den Zentren oder mittels des GBG-Selbstauskunftsregisters eingeholt.



**Afatinib:** 20 mg täglich (\*CAVE: während der ersten 2 Wochen zweitägig).  
**Trastuzumab:** Startdosis 8 mg/kg KG, danach 6 mg/kg KG.  
**Paclitaxel:** 80 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich.  
**Epirubicin:** 90 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 q22.  
**Cyclophosphamid:** 600 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 q22.

\*\* Primärprophylaxe mit Loperamid obligat ab Beginn der Afatinib-Trastuzumab-Behandlung für 4 Wochen und ab Beginn der Afatinib-Paclitaxel-Trastuzumab-Behandlung für 2 Wochen.