



A randomized phase III trial comparing two dose-dense, dose-intensified approaches (ETC and PM(Cb)) for neoadjuvant treatment of patients with high-risk early breast cancer (GeparOcto)

GBG 84

EudraCT No.: 2014-000619-14

**Eine gemeinsame Studie der AGO Breast und
der German Breast Group (GBG)**

**Prüfplan (Version 28.08.2014)
- Deutsche Zusammenfassung -**

GBG Subboard "Neoadjuvant"

Prof. Dr. J. U. Blohmer, Berlin
Prof. Dr. Dr. h. c. S.-D. Costa, Magdeburg
Prof. Dr. C. Denkert, Berlin (Pathology)
Dr. H. Eidtmann, Kiel
Dr. C. Hanusch, München
Prof. Dr. J. Hilfrich, Hannover
Prof. Dr. J. Huober, Ulm
Prof. Dr. C. Jackisch, Offenbach
Prof. Dr. S. Loibl, Neu-Isenburg
Prof. Dr. G. von Minckwitz, Neu-Isenburg
PD Dr. S. Paepke, München
PD. Dr. S. Kümmel, Essen
Prof. Dr. M. Untch, Berlin
Prof. Dr. A. Schneeweiss, Heidelberg

Protocol Board AGO-B

Prof. Dr. P.A. Fasching, Erlangen, L.A. / USA
Prof. Dr. T. Fehm, Düsseldorf
Prof. Dr. C. Jackisch, Offenbach
Prof. Dr. W. Janni, Ulm
Prof. Dr. T. Kühn, Esslingen
Prof. Dr. H.-J. Lück, Hannover
Prof. Dr. V. Möbus, Frankfurt
Prof Dr. V. Müller, Hamburg
PD Dr. B. Rack, München
Prof. Dr. M. Schmidt, Mainz
Prof. Dr. A. Schneeweiss, Heidelberg
Prof. Dr. E. Stickeler, Freiburg
Prof. Dr. C. Thomssen, Halle / Saale
Prof. Dr. M. Untch, Berlin

Studientitel	Eine randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich zweier dosisdichter, dosisintensivierter Therapieansätze (ETC und PM (Cb)) für die neoadjuvante Behandlung von Hochrisikopatientinnen mit primärem Brustkrebs (GeparOcto)
Studiencode	GBG 84
EudraCT-Nummer	2014-000619-14
Sponsor	GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
Phase	Randomized phase III
Rationale	<p>Mehrere neuere Strategien haben die Wirksamkeit der systemischen Therapie für Patienten mit Hochrisiko-Brustkrebs im Frühstadium verbessert: die Hinzunahme einer dualen HER2-Blockade für HER2-positive, der Einsatz von Carboplatin für triple-negative (TNBC) und die Anwendung von dosisdichter oder dosisdichter, dosiseskaliertem Chemotherapie bei allen Hochrisiko-Subtypen von Brustkrebs. Zwei Regime gelten derzeit als mit am wirksamsten: die sequentielle Behandlung mit hochdosiertem Epirubicin, Taxan und Cyclophosphamid (ETC) – mit und ohne gleichzeitiger dualer HER2-Blockade –, hauptsächlich basierend auf der adjuvanten ETC-Studie der AGO und die wöchentliche Behandlung mit Paclitaxel / nicht-pegyliertem liposomalen Doxorubicin mit doppelter HER2-Blockade oder Carboplatin (PM (Cb)), basierend auf der GeparSixto-Studie. Das Ziel der GeparOcto-Studie ist es, diese beiden Regime/Strategien zu vergleichen.</p> <p>Beide Regime sind myelosuppressiv mit einer signifikanten Inzidenz von Chemotherapie-induzierter Anämie. Anämie ist häufig mit eingeschränkten physischen und kognitiven Fähigkeiten verbunden, weshalb die Patienten unter einer verminderten Lebensqualität leiden. Komplikationen bei der Operation sind bei anämischen Patienten höher. Daher ist das zweite Ziel der GeparOcto-Studie der Vergleich von parenteraler Eisencarboxymaltose mit der vom Arzt getroffenen Wahl für die Behandlung von Chemotherapie-induzierter Anämie bei Patienten mit Eisenmangel.</p>
Primäres Zielkriterium	Vergleich der Raten pathologischer Komplettremission (pCR= ypT0/is ypN0) nach neoadjuvanter Behandlung mit sequentiellem, dosisdichten, dosisintensivierten ETC(+HP) versus wöchentlichem

	PM(Cb)(+HP) bei Patienten mit operablem Hochrisiko- oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs.
Sekundäre Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der pCR-Raten pro Arm separat für die stratifizierte Subgruppen. • Bestimmung der Raten von ypT0 ypN0; ypT0 ypN0/+; ypT0/is ypN0/+; ypT_(jedes Stadium) ypN0; und dem Score für die Restkrebsbelastung (RCB). • Bestimmung der Ansprechrate des Brusttumors und der axillären Lymphknoten anhand körperlicher Untersuchung und bildgebender Verfahren (Sonographie, Mammographie oder MRT) nach Behandlung in beiden Armen. • Bestimmung der Rate der brusterhaltenden Therapie nach jeder Behandlung. • Bestimmung von Toxizität und Compliance einschließlich der Inzidenz für febrile Neutropenie, kardiale Dysfunktion/Versagen und der Anzahl von Dosisverschiebungen und -reduktionen pro Arm und Subtyp. • Bestimmung des loko-regionären invasiv rezidivfreien Überlebens (LRRFS), des Fernmetastasen-freien Überlebens, (DDFS), des invasiv krankheitsfreien Überlebens (IDFS) und des Gesamtüberlebens (OS) in beiden Behandlungsarmen und entsprechend den stratifizierte Subgruppen. • Bestimmung des regionären rezidivfreien Überlebens (RRFS) bei Patienten mit initial nodal-positiver und vor OP nodal-negativer Axilla (ypN0), bei denen nur eine Sentinel-Node-Biopsie durchgeführt wurde. • Bestimmung der pCR-Rate und des lokalen rezidivfreien Überlebens (LRFS) bei Patienten mit einer klinischen Komplettremission (cCR) und einer negativen Stanzbiopsie vor der Operation. • Ansprechrate nach 6wöchiger Behandlung (komplett vs. partiell vs. unverändert) anhand der Messungen durch das jeweils am besten geeignete bildgebende Verfahren in Korrelation mit der pCR.
Korrelative wissenschaftliche Zielkriterien	Untersuchung und Vergleich vorgegebener molekularer und histologischer Marker wie Ki67, stromaler TILs, immunologisch relevanter Gene (z.B. CXCL9, CCL5, CD8A, CD80, CXCL13, IGKC, CD21, IDO1, PD-1, PDL1, CTLA4, FOXP3 und Kombinationen dieser Gene) ebenso wie z.B. CD138, CD47, MET und anderer Marker anhand der Stanzbiopsien vor der Chemotherapie und anhand des OP-Gewebes nach Ende der Chemotherapie. Untersuchung der PIK3CA Mutation anhand von Stanzbiopsien HER2-positiver

	<p>Tumore. Validierung standardisierter Bildanalyzesysteme sowohl für Ki67 als auch tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs).</p>
<p>Zielkriterien für die supportive Anämiebehandlung</p>	<p>Nur für Patienten, die zur supportiven Therapie für die Anämie randomisiert wurden:</p> <p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich bei der Häufigkeit der Patienten, die 6 Wochen nach Therapiestart und dem ersten Auftreten einer Anämie \geq Grad 2 (Hämoglobin (Hb) $<$ 10g/dl) wieder einen Hb-Spiegel von \geq 11g/dl erreichen zwischen Patienten, die als supportive Behandlung für Eisenmangel parenterale Eisencarboxymaltose erhalten mit der durch den Arzt vorgenommenen Wahl (keine supportive Therapie, orale Eisensubstitution, Erythropoese-stimulierende Substanz (ESA) oder beides). <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der medianen Dauer bis zum Erreichen eines Hämoglobin-Wertes von \geq 11g/dl zwischen den beiden supportiven Behandlungsarmen. • Vergleich der Häufigkeit von Patienten mit einem Hämoglobin-Wert von \geq11g/dl in der Woche nach dem Ende des letzten Chemotherapiezyklus' zwischen den beiden supportiven Behandlungsarmen. • Vergleich der medianen Dauer bis zum Erreichen des Anstiegs beim Hb-Wert um 1 g/dl zwischen den beiden supportiven Behandlungsarmen. • Vergleich der Veränderung des Hb-Wertes gegenüber dem der Baseline (= der Randomisation in die Anämie-Studie), den Wochen 4, 8, 12, 16 und beim EOT (i.e. Tag der OP). • Vergleich der Transfusionsrate (Gesamtzahl und pro Patient) und Krankenhauseinweisungen infolge der ersten Anämie zwischen den beiden supportiven Behandlungsarmen. • Vergleich von Toxizität und Compliance in den beiden Armen. • Beschreibung des Gebrauchs nachfolgender supportiver Anämie-Behandlung in beiden Armen. • Vergleich der Rate nachfolgenden Auftretens nach erfolgreicher Behandlung der ersten anämischen Episode. • Vergleich der Veränderung bei den Eisen-Parametern gegenüber der Baseline (= der Randomisation in die Anämie-Studie), den Wochen 4, 8, 12, 16 und beim EOT (i.e. Tag der OP). • Vergleich der Lebensqualität unter Verwendung des FACT-An und fatigue-Fragebogens zwischen den supportiven

	Behandlungsarmen.
Ziele der Substudien	<ul style="list-style-type: none"> • Erbringung des Nachweises, daß ein präoperatives PET-CT als Ergänzung zu konventionellen Staging-Methoden die Mastektomierate nach einer neoadjuvanten Chemotherapie senken kann. (GeparPET-Substudie). • Evaluation genomweiter Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) zur Entdeckung von Genen, die mit der beobachteten Toxizität und Therapieeffizienz in Zusammenhang gebracht werden können (Pharmakogenetische Substudie). • Bestimmung der Ovarfunktion anhand der Amenorrhoe-Rate in Korrelation mit Veränderungen von E2, FSH, Anti-Müller-Hormon, Follikelanzahl (per Ultraschall) von Patientinnen jünger als 45 Jahre.
Studiendesign und Behandlung	<p>Dies ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte, offene Phase III-Studie mit zwei verschiedenen dosisdichten, dosisintensivierten Ansätzen für eine neoadjuvante Therapie bei Patienten mit unbehandeltem Hochrisiko-Brustkrebs im Frühstadium.</p> <p>Patienten werden zu einer der beiden folgenden Behandlungsarme randomisiert:</p> <p>ETC:</p> <p>Epirubicin 150mg/m² alle 2 Wochen für 3 Zyklen gefolgt von Paclitaxel 225 mg/m² alle 2 Wochen für 3 Zyklen gefolgt von Cyclophosphamid 2000 mg/m² alle 2 Wochen für 3 Zyklen.</p> <p>oder</p> <p>PM(Cb):</p> <p>Paclitaxel 80mg/m² 18 Mal wöchentlich gleichzeitig mit NPLD (Myocet®)20mg/m² 18 Mal wöchentlich gleichzeitig mit Carboplatin AUC 1.5 18 Mal wöchentlich (nur für Patienten mit triple-negativem Brustkrebs).</p> <p>Patienten mit HER2-positiver Erkrankung erhalten alle 3 Wochen Trastuzumab 6 (8) mg/kg und Pertuzumab 420 (840) mg simultan zu allen T- und C-Zyklen im ETC-Arm und zu allen PM(Cb)-Zyklen im PM(Cb)-Arm.</p> <p>Stratifikationsfaktoren für die Randomisation zur Chemotherapie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brustkrebs-Subtyp (HER2+/HR+/- vs. HER2-/HR+ vs. HER2-/HR-) gemäß zentraler Befundung

	<ul style="list-style-type: none"> • Ki 67 zur Baseline ($\leq 20\%$ vs. $> 20\%$) • tumorinfiltrierende Lymphocyten (stromale TILs) <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>Patienten, die eine Eisenmangel-Anämie \geq Grad 2 entwickeln, werden randomisiert zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wahl durch den Arzt (keine Behandlung, orale Eisensubstitution, Erythropoietin-stimulierende Substanzen oder beides) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eisencarboxymaltose (Ferinject®) i.v. 1000 mg in Woche 1 und 500 (bei einem Körpergewicht von < 70 kg) oder 1000 mg (bei einem Körpergewicht von ≥ 70 kg) in Woche 2. Bei einem Körpergewicht von < 50 kg sollte eine Maximaldosis von 20 mg Eisencarboxymaltose/kg Körpergewicht pro Woche nicht überschritten werden. <p>Die anschließende Behandlung bei anhaltender oder wiederkehrender Anämie liegt in der Wahl des Arztes, Bluttransfusion inbegriffen. Sollte innerhalb von 6 Wochen nach Randomisation zusätzliche Behandlung erforderlich werden, wird dies als Nichterreichung des primären Endpunkt gezählt. Die Angaben zur erforderlichen weiteren supportiven Behandlung werden gesammelt.</p> <p>Die Randomisation bei der supportiven Anämie-Frage wird nach Chemotherapie-Arm und geplanter Wahl durch den Arzt stratifiziert.</p>
Einschlußkriterien	<p>Patienten können nur bei Erfüllung folgender Ein- und Ausschlußkriterien an der Studie teilnehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine schriftliche Einwilligungserklärung liegt für alle protokollspezifischen Maßnahmen gemäß den lokalen gesetzlichen Bestimmungen vor Beginn der Untersuchungen vor. • Die Baseline-Dokumentation muss der GBG Forschungs GmbH vollständig vorliegen. • 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.

- Brustläsion mit einer palpablen Größe von ≥ 2 cm oder einer sonographischen Größe von ≥ 1 cm im größten 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.
- Patienten müssen ein Erkrankungsstadium cT1c - cT4a-d aufweisen. Patienten mit HER2-positivem oder triple-negativem Tumor sind einschlußfähig unabhängig vom Nodalstatus. Patienten mit luminal B-ähnlichen Tumoren (hier definiert als ER und/oder PgR $>1\%$ gefärbten Zellen, HER2-negativ, Ki-67 $>20\%$) nur mit befallenen Lymphknoten (pN1-3), histologisch bestätigt durch Sentinel-Lymphknoten- Biopsie, Kern- oder Feinnadel-Biopsie.)
- Bei Patienten mit multifokalem oder multizentrischem Brustkrebs sollte die größte Lesion gemessen werden.
- Zentral bestätigter ER-, PR- und HER2-Status. Die Zentralpathologie beinhaltet auch die Bestimmung von Ki-67- und TIL-Status der Stanzbiopsie. ER/PR-negativ ist definiert als $\leq 1\%$ gefärbter Zellen und HER2-positiv als IHC 3+ oder in-situ-Hybridisierung (ISH) nach den Richtlinien der ASCO-CAP-Richtlinien von 2013. Formalinfixiertes, in Paraffin eingebettetes Gewebe (FFPE) der Stanzbiopsie muß daher vor Randomisation zur GBG-Zentralpathologie gesendet werden.
- Alter ≥ 18 Jahre.
- Karnofsky Performance-Status-Index $\geq 90\%$.
- Normale Herzfunktion muss durch EKG und Herz-Ultraschall (LVEF oder Shortening Fraction) innerhalb von 4 Wochen vor Randomisation bestätigt werden (LVEF $> 55\%$).
- 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 ≥ 10 g/dL ($\geq 6,2$ 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.
- Negativer Schwangerschaftstest (Serum) innerhalb von 7 Tagen vor Randomisation bei allen Frauen im gebärfähigen Alter mit verfügbarem Resultat vor Therapiestart.
- Komplette Staging-Untersuchungen innerhalb von drei Monaten vor Randomisation. Für alle Patientinnen müssen

	<p>bilaterale Mammographie, Brustultraschall (≤ 21 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 (oder CT oder MRT) der Knochen durchzuführen. Falls klinisch indiziert, können weitere Untersuchungen durchgeführt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patienten müssen der Befundung der ersten Stanzbiopsie und des OP-Gewebes durch die Zentralpathologie zustimmen und für Behandlung und Nachbeobachtung geeignet sein und zur Verfügung stehen. • Zusätzlich für Patienten, die in die beiden supportiven Behandlungsarme bei der Anämie randomisiert werden: <ul style="list-style-type: none"> - HB-Wert $<10\text{g/dl}$. - Körpergewicht ≥ 40 kg. - Keine Notwendigkeit zur sofortigen Transfusion roter Blutkörperchen. - Transferrin-Sättigung (TSAT) $\leq 20\%$ und Serum-Ferritin $<300\text{ng/ml}$.* <p>* Die Serum-Ferritin-Werte der ersten 100 Patienten mit einem Abfall des Hämoglobin-Wertes auf unter 10g/dl werden überprüft. Wenn weniger als 25 Patienten Werte von $<300\text{ng/ml}$ aufweisen, wird das Protocol Board entscheiden</p> <ul style="list-style-type: none"> • entweder den Schwellenwert für das Serum-Ferritin zu erhöhen, um eine Inzidenz von 40% einschlußfähiger Patienten für die supportive Behandlung der Anämie zu erreichen oder • die Randomisation zu beenden, wenn es unrealistisch sein sollte, eine ausreichende Zahl von Patienten zu rekrutieren oder • das aktuelle statistische Design zu modifizieren und zu ändern auf eine niedrigere Zielfallzahl, die mit der erwarteten Anzahl einschlußfähiger Patienten erreicht werden kann.
<p>Ausschlußkriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ER- und/oder PR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs und Ki-67 $\leq 20\%$ (jeder Luminal A-ähnliche Subtyp) oder Luminal B-ähnliche Subtyp (Ki-67 $> 20\%$) ohne Lymphknotenbefall. • Erkrankungsstadium cT1a, cT1b oder jeglicher M1. • Patienten mit rein lobular-invasivem Brustkrebs. • Vorgegangene Chemotherapie für jedwede Erkrankung. • Vorgegangene Strahlentherapie für Brustkrebs. • Schwangere oder stillende Patienten. Patienten im gebärfähigen Alter müssen zustimmen, während der

	<p>Studienbehandlung und 7 Monate nach der letzten Einnahme der monoklonalen Antikörper (mAbs) eine hochwirksame oder zwei wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethoden anwenden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unzureichender Allgemeinzustand (nicht geeignet für eine dosisdichte, dosis-intensivierte, zielgerichtete Anthracyclin-Taxan-basierte Chemotherapie). • Vorgegangene maligne Erkrankung mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 5 Jahren (außer CIS der Cervix und nicht-melanomatösem Hautkrebs). • Bekannte oder vermutete Herzinsuffizienz (> NYHA I) und / oder koronare Herzkrankheit, Angina pectoris mit erforderlichen antianginalen Medikamenten, Vorgeschichte mit Herzinfarkt, Nachweis von transmuraalem 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. • Vorgeschichte signifikanter neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen wie psychotischer Störungen, Demenz oder Anfälle, die Verständnis und Erklärung der Einwilligung ausschließen würden. • Vorbestehende motorische oder sensorische Neuropathie Schweregrad ≥ 2 gemäß NCI-CTC-Kriterien v 4.0. • Akute Infektion. • Unvollständige Wundheilung. • Eindeutige Kontraindikationen für Anwendung von Corticosteroiden. • Bekannte Überempfindlichkeitsreaktion auf eine der in diesem Studienprotokoll verwendeten Verbindungen oder Substanzen. • Momentane Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> - Dauerbehandlung mit Kortikosteroiden, die ≤ 6 Monate vor Studienbeginn begonnen wurde und mit mehr als 10 mg Methylprednisolon (oder Äquivalent) dosiert ist. - antihormoneller Therapie. Die Einnahme muss vor Studieneintritt beendet werden. - anderen experimentellen Substanzen oder eine andere Krebstherapie. • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit nicht zugelassener Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor Einschluss in die Studie. • Männliche Patienten. <p>Zusätzlich für Patienten, die in die beiden supportiven</p>
--	--

	<p>Behandlungsarme bei der Anämie randomisiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eisensubstitution (oral oder i.v.) oder Blut-Transfusionen oder die Behandlung mit r-HuEPO innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn. • Malabsorption durch Kurzdarmsyndrom oder Magenresektion. • Bekannte Hypersensibilität oder Kontraindikation gegen Eisencarboxymaltose.
Prüfsubstanzen	<ul style="list-style-type: none"> • NPLD (Myocet®) 20mg/m² 18 Mal wöchentlich. <p>Für HER2-positive Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pertuzumab 840 mg i.v. Initialdosis, danach 420 mg i.v. alle 3 Wochen simultan zu allen T- und C-Zyklen im ETC-Arm und zu allen PM(Cb)-Zyklen im PM(Cb)-Arm. • Trastuzumab 8 mg/kg i.v. Initialdosis, danach 6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen (zusammen mit Pertuzumab) simultan zu allen T- und C-Zyklen im ETC-Arm und zu allen PM(Cb)-Zyklen im PM(Cb)-Arm. <p>Nur für Patienten mit TNBC (PM(Cb)):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin AUC 1.5 i.v. 18 Mal wöchentlich. <p>Für Patienten, die zur supportiven Fragestellung bei der Anämie randomisiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eisencarboxymaltose i.v. 1000, 1500 oder 2000 mg, abhängig vom Körpergewicht gemäß dem SPC, für eine zweiwöchige Dauer nach dem Auftreten der ersten Anämie ≥ Grad 2. <p>Das Protokoll beinhaltet die Vorgehensweise bei bestimmten schwerwiegenden Ereignissen, die Dosisanpassungen oder -verschiebungen erfordern.</p> <p>ETC:</p> <p>Epirubicin 150mg/m² alle 2 Wochen für 3 Zyklen gefolgt von Paclitaxel 225 mg/m² alle 2 Wochen für 3 Zyklen gefolgt von Cyclophosphamid 2000 mg/m² alle 2 Wochen für 3 Zyklen.</p> <p>PM(Cb):</p> <p>Paclitaxel 80 mg/m² i.v. wöchentlich für 18 Wochen.</p> <p>Diese Medikamente werden gemäß den Anwendungshinweisen und Empfehlungen der Hersteller appliziert.</p>
Andere Substanzen	n.a.

Begleitmedikation	<p>Pegyliertes Filgrastim 6 mg s.c. wird im ETC-Arm an Tag 2 als Primärprophylaxe gegeben. Unter PM(Cb) erfolgt die Verabreichung von G-CSF s.c. an den Tagen 2-4.</p> <p>Ciprofloxacin wird unter C im ETC-Arm an den Tagen 5-12 gegeben. Im ETC-Arm sollte eine Anämie wie von den Richtlinien der AGO oder EORTC empfohlen mit ESA und Fe²⁺ behandelt werden, falls die Patienten nicht für die Randomisation in die beiden supportiven Behandlungsarme geeignet sind.</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>Patienten mit negativer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vor Behandlungsbeginn und keiner Axilla-OP nach der Chemotherapie werden als pCR gezählt, wenn kein invasiver Resttumor im entnommenen Brustgewebe nachgewiesen wird. Patienten mit positiver Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vor Behandlungsbeginn und keiner Axilla-OP nach der Chemotherapie wird werden als nicht pCR gezählt.</p> <p>Patienten mit positiver Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vor Behandlungsbeginn und ohne nachweisbaren invasivem Tumorest im entnommenen Brustgewebe und den Lymphknoten nach der Chemotherapie werden als pCR gezählt.</p> <p>Der primäre Endpunkt wird als pathologische Komplettremissionsrate für jede Behandlungsgruppe zusammengefaßt. Ein 2-seitiges 95%-Konfidenzintervall wird nach Pearson und Clopper berechnet.</p> <p>Die Differenz bei den Raten der pathologischen Komplettremissionen als Kursdifferenz (PM (Cb)-Arm minus ETC-Arm) wird mit einem 95% Konfidenzintervall ausgewertet. Zusätzlich wird eine odds ratio mit dem 95% Konfidenzintervall angegeben. Die Signifikanz wird mit dem zweiseitigen Kontinuitäts-korrigierten χ^2-Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ getestet. Die Fallzahl der Studie wurde für diesen Überlegenheitstest kalkuliert.</p> <p>Das Signifikanzniveau für alle anderen Tests wird auf 2-seitig $\alpha = 0,05$ gesetzt. Es gibt keine Anpassung für Mehrfachvergleiche in den Analysen für die stratifizierten Subpopulationen. Eine sekundäre logistische Regressionsanalyse zur Korrektur für die</p>

	<p>Stratifikationsfaktoren wird für den primären Endpunkt durchgeführt.</p> <p>Uni- und multivariate logistische Regression wird für die pCR zur Anpassung an die auf der ITT-Population basierenden üblichen Faktoren durchgeführt (Behandlungsgruppe, Alter, Tumorgröße, Nodalstatus, Grad, histologischer Typ, ER / PgR-Rezeptor, TILs).</p>
<p>Sekundäre Endpunkte</p>	<p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Sekundäre kurzzeitige Effektivitätspunkte (ypT0 ypN0; ypT0 ypN0/+; ypT0/is ypN0/+; ypT_(jedes Stadium) ypN0, die Restkrebsbelastung (RCB)-Score, Ansprechen anhand körperlicher Untersuchung, Bildgebung, Brusterhaltung) 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>Klinisches und bildliches Ansprechen werden jeden 2. Zyklus 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 oder Mammographie 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>LRRFS, RRFs, LRFs, DDFS, IDFS und OS sind als Zeitraum zwischen Registrierung und dem ersten Ereignisse definiert und werden nach Studienende mit Bezug zu den Daten der Patientenregistrierung analysiert. Prognose während der neoadjuvanten Behandlung werden nicht als Ereignisse angesehen. Kurven werden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode, basierend auf der ITT-Population, eingeschätzt. Die medianen Überlebenszeiten (und 95% CIs) werden bestimmt.</p>

	<p>Univariate und multivariate Cox-proportionale Hazard-Modelle werden verwendet, um die Hazard Ratio für den Stratifikationsfaktor und die oben definierten Kovariaten anzupassen.</p> <p>Verträglichkeit und Sicherheit: Beschreibende Statistiken für die 5 Behandlungsarten (ETC +/- Anti-HER2-Therapie, PM +/- Anti-HER2-Therapie, PM(Cb)) wird 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 (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 unter Einschluß der febrilen Neutropie und kardialer Dysfunktion/Versagen ist nach der NCI-CTCAE Version 4.0 definiert.</p> <p>Korrelative wissenschaftliche Forschung:</p> <p>Explorative Analysen werden durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge zwischen Biomarkern und Wirkstoffaktivität zu identifizieren. Ziel ist die Identifizierung möglicher prognostischer/prädiktiver Biomarker zu kurz- und langfristigen Parametern (pCR, kein Behandlungseffekt (nach Regressions Score 0-1), RFS und OS). Fehlende Daten zur Evaluierung des Ansprechens werden dem Nichtansprechen zugerechnet.</p>
<p>Statistische Methoden</p> <p>Patientenzahl</p>	<p>Ein "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 Kalkulation der Fallzahl basiert auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die pCR-Rate im ETC-Arm wird auf 50% geschätzt. • Die pCR-Rate im PM(Cb)-Arm wird auf 60% geschätzt. <p>Wenn 463 Patienten in jeden Arm eingebracht werden und die Therapie beginnen, hat ein einseitiger Kontinuitäts-korrigierter χ^2-Test eine 85%ige Power für den zweiseitigen Signifikanzlevel von $\alpha = 0.05$, um die Überlegenheit des PM(Cb)-Arms zu zeigen. Die Berechnung wurde mit nQuery Advisor 6.02 durchgeführt.</p> <p>Es ist geplant, 950 Patienten (einschließlich 2,5% randomisierter Patienten, die nicht mit der Behandlung beginnen) in die Studie zu rekrutieren. Hierbei wird ein gleicher Anteil von Patienten mit HER2-positivem, triple negativem und luminal B-ähnlichem Tumor angestrebt.</p> <p>Annahmen für die Fragestellung zur supportiven</p>

	<p>Anämiebehandlung:</p> <p>Es wird erwartet, daß 50% der Patienten einen Hb-Wert ≥ 11 g/dl nach 6 Wochen Behandlung nach Arztwahl und 65% mit Eisencarboxymaltose erreichen. Bei Verwendung eines 2-seitigen Fisher-Tests bei einem Alpha-Wert von 0,05 mit einer Power von 80% werden 184 Patienten pro Gruppe benötigt. Unter Berücksichtigung einer drop-out-Rate von 10% müssen insgesamt 400 Patienten randomisiert werden.</p>
Zentrenanzahl	Die Studie soll in ca. 80-100 Zentren in Deutschland durchgeführt werden.
Rekrutierungszeitraum	Ca. 18 Monate (Q-IV 2014 – Q-I 2016).
Studiendauer	Ca. 2 Jahre (18 Monate Rekrutierung + 4,5 Monate Behandlungsdauer + max. 1,5 Monate bis OP).
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. Allerdings werden Informationen über den Gesundheitszustand der Patienten entweder anhand der jährlichen Krankenaktenauswertung an den Zentren oder mittels GBG-Patientenregister eingeholt.

