

**EINE RANDOMISIERTE PHASE III STUDIE ZUM VERGLEICH VON
NANOPARTIKEL-BASIERTEM PACLITAXEL
MIT LÖSUNGSMITTELHALTIGEM PACLITAXEL ALS BESTANDTEIL
NEOADJUVANTER CHEMOTHERAPIE
FÜR PATIENTEN MIT PRIMÄREM BRUSTKREBS
(GeparSepto)**

GBG 69

EudraCT-Nr.: 2011-004714-41

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

**Prüfplan Amendment 2 (Version 28.03.2013)
- 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
Prof. Dr. J. Hilfrich, Hannover
Prof. Dr. J. Huober, Düsseldorf
Prof. Dr. C. Jackisch, Offenbach
(Study Co-Chair)
PD Dr. S. Kümmel, Essen
Prof. Dr. S. Loibl, Neu-Isenburg
PD Dr. S. Paepke, München
Prof. Dr. A. Schneeweiss, Heidelberg
Prof. Dr. G. von Minckwitz, Neu-Isenburg
(Study Co-Chair)
Prof. Dr. C. Denkert, Berlin (Pathologie)

AGO Breast Board

Dr. I. Bauerfeind, Landshut
Prof. Dr. M. Beckmann, Erlangen
Prof. Dr. P. Fasching, Erlangen / Los Angeles (USA)
Prof. Dr. T. Fehm, Tübingen
Prof. Dr. W. Janni, Ulm
Dr. S. Kahlert, München
Prof. Dr. G. Konecny, Los Angeles (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
(Leiter der Klinischen Prüfung)
Dr. B. Fleige, Berlin (Pathologie)

Titel	Eine randomisierte Phase III Studie zum Vergleich von Nanopartikel-basiertem Paclitaxel mit lösungsmittelhaltigem Paclitaxel als Bestandteil neoadjuvanter Chemotherapie für Patienten mit primärem Brustkrebs (GeparSepto).
Studiencode	GBG 69
EudraCT Nummer	2011-004714-41
Sponsor	GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
Phase	Randomisierte Phase III
Rationale	<p>Aktuelle Leitlinien der AGO-Kommission Mamma empfehlen als neoadjuvante Behandlung für Patientinnen mit Brustkrebs entweder eine Sequenz von 4 Zyklen EC gefolgt von vier Zyklen mit einem Taxan oder sechs Zyklen TAC gemäß großen vorangegangenen Studien (GeparDuo, NSBAP-27, GeparTrio, GeparQuattro). Patienten mit HER2-positiver Erkrankung sollten gleichzeitig Trastuzumab erhalten (GeparQuattro, GeparQuinto). Jüngste Daten legen nahe, dass eine umgekehrte Reihenfolge – Taxane gefolgt von Anthrazyklinen – höhere pCR-Raten erzielen kann (Houston-Retrospektive Kohorten, NEO-Tango).</p> <p>Das MD Anderson Cancer Center (Houston, TX, USA) führte erstmals eine derartige Sequenz durch, bei der zuerst Taxane und dann ein anthrazyklinhaltiges Regime zum Einsatz kamen. Insgesamt 258 Patientinnen erhielten per Randomisation Paclitaxel entweder wöchentlich oder alle drei Wochen, gefolgt von FAC. Patienten mit wöchentlicher Paclitaxel-Einnahme hatten eine höhere pCR-Rate (28,2%) als solche mit einer Gabe alle drei Wochen (15,7%; p=0.02) und wiesen verbesserte Brust-erhaltungsraten (p=0.05) auf.</p> <p>Lösungsmittelhaltige Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) verursachen schwere Toxizitäten nicht nur durch die Wirkstoffe selbst, sondern auch durch Lösungsmittel wie Cremophor. Nab-Paclitaxel (Abraxane®) ist eine lösungsmittelfreie, in Albumin gekapselte Form von Paclitaxel. Es erfordert keine Prämedikation mit Kortikosteroiden oder Antihistaminika, um dem Risiko der durch Lösungsmittel hervorgerufenen Überempfindlichkeitsreaktionen vorzubeugen. Diese neue Form verbessert das Sicherheitsprofil, ermöglicht eine höhere Dosierung mit kürzerer Infusionsdauer und führt zu einer höheren Tumor-Wirkstoff-Konzentration.</p> <p>Nab-Paclitaxel in einer Dosierung von 260 mg/m² war wirksamer als lösungsmittelhaltiges Paclitaxel bei einer Dosis von 175 mg/m² (beide verabreicht alle drei Wochen) bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs. Eine Phase-II-Studie zeigte, dass die wöchentliche Gabe von nab-Paclitaxel (drei Wochen plus eine Woche Pause) bei einer Dosis von 150 mg/m² effektiver bezüglich der Ansprechrate war als nab-Paclitaxel 100mg/m² oder Docetaxel 100 mg/m² (alle drei Wochen) in einem ähnlichen</p>

	<p>Setting. Die Überlebens-Analyse ergab, dass 150 mg/m² nab-Paclitaxel wöchentlich zu einem signifikant längeren Gesamtüberleben führte als 100 mg/m² nab-Paclitaxel wöchentlich und mit Trend zu einem längeren Gesamtüberleben im Vergleich zu Docetaxel 100 mg/m² (alle drei Wochen). Darüber hinaus setzte die Response schneller mit 150mg/m² nab-Paclitaxel wöchentlich ein und zeigte das beste Ansprechen bereits nach 2,15 Zyklen. Die Verträglichkeit von 150 mg/m² nab-Paclitaxel wöchentlich war akzeptabel (14% der Patienten, welche eine sensorische Neuropathie von Grad 3 und keine einzige von Grad 4 zeigten). Die mediane Zeit des Beginns sensorischer Neuropathien Grad 3 betrug 23 Wochen und fällt damit ans Ende der in diesem Protokoll vorgesehenen Behandlungsdauer.</p> <p>Eine Phase-II-Studie NSABP / MD Anderson Studie (n = 66) mit vier Zyklen nab-Paclitaxel wöchentlich (100 mg/m² für 12 Wochen), gefolgt von vier Zyklen FEC (+ Trastuzumab bei HER2-positiven Tumoren) erreichte eine pCR-Rate von 26%. Dosisreduktionen oder nicht verabreichte Gaben des albumin-gebundenen Paclitaxel waren nur bei 14 (2%) der 774 geplanten Gaben erforderlich, drei Patientinnen brachen die Behandlung ab (zwei wegen Progress, eine auf eigenen Wunsch). Neuropathien Grad 2 traten bei 11% und Grad 3 bei 5% auf.</p> <p>Die neoadjuvante Behandlung erlaubt nicht nur konkurrierende Therapieansätze mit einer sehr hohen Qualität (homogene Behandlungsgruppe, präzise Beurteilung des Ansprechens durch histologische Beurteilung) zu vergleichen, sondern auch, prädiktive Marker zu identifizieren. Diese Studie wird die wöchentliche Gabe von nab-Paclitaxel mit lösungsmittelhaltigem Paclitaxel hinsichtlich ihrer derzeit optimalen Dosis vergleichen.</p>
<p>Primäre Ziele</p>	<p>Vergleich der Rate pathologisch vollständigen Ansprechens (pCR = ypT0 ypN0) nach neoadjuvanter Behandlung mit nab-Paclitaxel mit lösungsmittelhaltigem Paclitaxel als Teil der neo-adjuvanten Behandlung von operablem oder lokal fortgeschrittenem primärem Brustkrebs.</p>
<p>Sekundäre Ziele</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der pCR-Raten pro Behandlungsarm separat für die stratifizierten Subgruppen. • Bestimmung der Raten von ypT0/is ypN0; ypT0 ypN0/+; ypT0/is ypN0/+; ypT_(jedes Stadium) ypN0 ; und Regressionsgraden. • Bestimmung der Ansprechrate des Brusttumors und der axillären Lymphknoten durch Palpation, bildgebende Verfahren (Sonographie, Mammographie oder MRI) in jedem Behandlungsarm. • Bestimmung der klinischen Ansprechrate nach Taxanbehandlung in beiden Behandlungsarmen. • Bestimmung der Rate der brusterhaltenden Therapie nach jeder Behandlung.

	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Toxizität und der Compliance. • Bestimmung der Dauer bis zum Einsetzen einer Neuropathie Grad 3. • Bestimmung der Dauer des Rückgangs einer Neuropathie Grad 3/4 bis auf mindestens Grad 1. • Bestimmung des loko-regionären invasiv rezidiv-freien Überlebens (LRRFS), des Fernmetastasen-freien Überlebens, (DDFS), des invasiv-krankheitsfreien Überlebens (IDFS) und des Gesamtüberlebens (OS) in beiden Behandlungsarmen und anhand der stratifizierten Subgruppen. • Bestimmung des regionären rezidivfreien Überlebens (RRFS) bei Patienten mit initial nodal-positiver und vor OP nodal-negativer Axilla, bei denen nur eine Sentinel-Node-Biopsie durchgeführt wurde. • Bestimmung der pCR-Rate und des lokalen Rezidiv-freien Überlebens (LRFS) bei Patienten mit einer klinischen Komplettremission (cCR) und einer negativen Stanzbiopsie vor der Operation. • Untersuchung und Vergleich vorgegebener molekularer Marker wie SPARC, gp60, Calveolin 1 und anderer Marker zur potentiellen differenzierten Vorhersage des Ansprechens von nab-Paclitaxel und lösungsmittelhaltigem Paclitaxel anhand der Stanzbiopsien vor, während und nach Ende der Chemotherapie. <p>Ziele der Substudien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung von Resistenzmarkern auf eine anti-HER2 Therapie im Rahmen einer „Biological Window-Studie“ vor Beginn der Hauptbehandlung in GeparSepto. • Korrelation von Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) von Genen mit der beobachteten Toxizität und dem histologisch bestimmten Therapieeffekt (Pharmakogenomische Substudie). • Bestimmung des positiven prädiktiven Werts für eine pCR anhand negativer (≥ 3) Stanzbiopsien vor der Operation bei Patientinnen mit vollständigem klinischem Ansprechen (Operative Substudie bei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine pCR). • 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. • Erbringung des Nachweises, dass ein präoperatives PET-CT als Ergänzung zu konventionellen Staging-Methoden die Mastektomierate nach einer neoadjuvanten Chemotherapie senken kann.
Studiendesign und Behandlung	GeparSepto ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte, offene Phase III Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und

	<p>Sicherheit von nab-Paclitaxel vs. Lösungsmittelhaltiges Paclitaxel als Bestandteil neoadjuvanter Therapie von operablem und lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. Die Randomisation erfolgt 1:1. Stratifikationsfaktoren für die Randomisation sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brustkrebs-Subtyp (HER2+/HR- vs. HER2+/HR+ vs. HER2-/HR- vs. HER2-/HR+). • Ki 67 bei Einschluss ($\leq 20\%$ vs. $>20\%$). • SPARC (positiv vs. negativ). <p>Nach 12 Wochen Behandlung mit Taxan erhalten die Patienten vier Zyklen alle drei Wochen Epirubicin / Cyclophosphamid. Patienten mit HER2-positiver Erkrankung erhalten alle drei Wochen während aller Zyklen gleichzeitig Trastuzumab und Pertuzumab.</p> <p>In beiden Studienarmen wird die Behandlung bis zur Operation, Vorliegen eines Progress, inakzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligung des Patienten durchgeführt.</p> <p>Patienten, die an der Window Substudie zur HER2-Resistenz (vorangehendes „chemofreies Window“) teilnehmen, erhalten für 6 Wochen entweder Trastuzumab, Pertuzumab oder die Kombination ohne Chemotherapie vor dem Start der Chemotherapie und anschließend die Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab.</p>
<p>Einschlusskriterien</p>	<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 Protokoll-spezifischen Maßnahmen gemäß den lokalen gesetzlichen Bestimmungen vor Beginn der Untersuchungen vor. • Die Baseline-Dokumentation liegt der GBG Forschungs GmbH vollständig vor • Histologisch durch Stanzbiopsie gesichertes, unilaterales oder bilaterales primäres Mammakarzinom der Brust. Eine Fein-nadelaspiration ist nicht ausreichend. Eine Inzisionsbiopsie ist nicht erlaubt. Bei bilateralem Mammakarzinom wurde vom Prüfarzt die für die Auswertung der primären Endpunkte 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. • Erkrankungsstadium: <ul style="list-style-type: none"> - cT2 - cT4a-d oder - cT1c und cN+ oder

- - cT1c und pN_{SLN}+ oder
- - cT1c und ER-negativ und PR-negativ oder
- - cT1c und Ki67>20%
- - cT1c und HER2-positiv.
- Bei Patienten mit multifokalem oder multizentrischem Karzinom wird die Läsion mit dem größten Durchmesser gemessen.
- Zentral an der Stanzbiopsie bestimmter ER/PR/HER-2, Ki-67 und SPARC-Status. ER/PR-positiv ist definiert als $\geq 1\%$ gefärbter Zellen und HER2-positiv ist definiert als HercepTest IHC 3+ oder in-situ hybridisation (ISH) Ratio ≥ 2.0 . Das Formalin-fixierte, in Paraffin eingebettete (FFPE) Gewebe der Stanzbiopsie muss vor Randomisation an die Pathologie der Charité Berlin gesendet werden.
- Alter ≥ 18 Jahre.
- Karnofsky Performance Status - Index $\geq 80\%$.
- Eine normale kardiale Funktion muss durch EKG und Herz-Ultraschall (LVEF oder Shortening Fraction) innerhalb von drei Monaten vor Randomisation bestätigt werden. Bei Patienten mit HER2-positivem Tumor muss die LVEF $\geq 55\%$ sein.
- 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 $\geq 10 \text{ g/dL}$ ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$).
 - 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 (Urin oder Serum) innerhalb von 14 Tagen vor Randomisation bei allen Frauen im gebärfähigen Alter.
- Komplette Staging-Untersuchungen innerhalb von drei Monaten vor Randomisation. Für alle Patientinnen müssen 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.
- Patientinnen müssen für die Diagnostik, Therapie und das Follow-up bereit und verfügbar sein.

Ausschlusskriterien

- Vorherige Chemotherapie gegen eine maligne Erkrankung.
- Vorherige Strahlentherapie gegen Brustkrebs.
- Schwangere oder stillende Patientinnen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate nicht-hormonelle Kontrazeption (Barriere-Methoden, intra-uterine kontrazeptive Pessare, Sterilisierung) während der Studientherapie anwenden.
- Unzureichender Allgemeinzustand für eine Anthrazyklin-Taxanhaltige Chemotherapie.
- Frühere Krebserkrankung mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als fünf Jahren (ausgenommen CIS der Cervix und nicht-melanomatöses Karzinom der Haut).
- Bekannte oder Verdacht auf Herzinsuffizienz (> NYHA I) und/oder koronare Herzerkrankung, medikamentös zu behandelnde Angina pectoris, Z. n. Herzinfarkt, unkontrollierte arterielle Hypertension (d.h. Blutdruck > 160/90 mm Hg unter Therapie mit zwei Medikamenten) oder Arrhythmien, die eine dauerhafte Therapie erforderlich machen, klinisch relevante Herzklappenerkrankung.
- Vorbestehende signifikante neurologische oder psychiatrische Erkrankungen wie Psychosen, Demenz oder Epilepsie, die das Verständnis der Studie und die Einverständniserklärung beeinträchtigen.
- Personen, die aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung in einer Anstalt untergebracht wurden.
- Vorbestehende motorische oder sensorische Neuropathie mit einem Schweregrad ≥ 2 nach NCI-CTC Kriterien Version 4.0.
- Bestehende, aktive Infektion.
- Absolute Kontraindikation für Kortikosteroide (außer inhalative Kortikosteroide).
- Bekannte Hypersensitivitätsreaktion gegen eine der Prüfsubstanzen oder einen der im Protokoll aufgeführten Begleitstoffe.
- Momentane Behandlung mit:
 - 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>Prüfsubstanz</p>	<p>Nab-Paclitaxel (Abraxane®) 125 mg/m² i.v. an Tag 1, 8, 15, q d 22 für 4 Zyklen.</p> <p>Patienten mit HER2-positiver Erkrankung: Pertuzumab 840 mg loading dose i.v. gefolgt von einer Erhaltungsdosierung von 420 mg i.v. alle 3 Wochen während aller Zyklen.</p>
<p>Andere Substanzen</p>	<p>Patienten erhalten folgende Therapie als Standardbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten im Kontrollarm: Lösungsmittelhaltiges Paclitaxel 80 mg/m² i.v. an Tag 1, 8, 15, q d 22 für 4 Zyklen. <p>Nach der Behandlung mit lösungsmittelhaltigem oder nab-Paclitaxel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epirubicin: 90 mg/m² i.v. an Tag 1 q Tag 22 kombiniert mit Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. an Tag 1 q Tag 22 für 4 Zyklen. <p>Patienten mit HER2-positiver Erkrankung: Trastuzumab 8 mg/kg loading dose i.v. gefolgt von 6 mg/kg i.v. alle drei Wochen während aller Zyklen. Postoperativ bis zu einer Maximaldauer von einem Jahr entsprechend aktueller AGO-Leitlinie.</p> <p>Diese Medikamente werden gemäß der Anwendungshinweise und Empfehlungen der Hersteller appliziert.</p>
<p>Primärer Endpunkt</p>	<p>Pathologische Komplettremission von Brust und Lymphknoten (ypT0, ypN0; primärer Endpunkt)</p> <p>Kein mikroskopisch sichtbarer Nachweis von Tumorzellen in allen Resektaten aus Brustgewebe und der Axilla. Das pathologische Ansprechen wird anhand des während aller Operationen entfernten Brust- und Lymphgewebes geprüft.</p> <p>Der primäre Endpunkt wird als Rate der pathologischen Komplettremission in jeder Behandlungsgruppe zusammengefasst. Zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle werden nach Pearson und Clopper berechnet.</p> <p>Die Differenz bei den Raten pathologischer Komplettremission wird als Odds Ratio ausgewertet und die Signifikanz wird mit dem Kontinuitäts-korrigierten χ^2-Test geprüft. Ein geschlossenes Testverfahren wird verwendet, um zuerst die Nicht-Unterlegenheit zu testen. Der nab-Paclitaxel-Arm wird gegenüber dem mit lösungsmittelhalten Paclitaxel als nicht unterlegen angesehen, wenn 95% CI für die Odds Ratio nicht 0,858 beinhalten (oder von 33% pCR-Rate im Kontrollarm zu 33% - 3,3% = 29,7%, was der 10%-Marge für Nicht-Unterlegenheit entspricht), und nur wenn der Nicht-Unterlegenheitstest positiv ausfällt, wird der Test für die Überlegenheit durchgeführt.</p> <p>Das Signifikanzniveau ist auf $\alpha=0,05$ festgelegt. Es erfolgt keine Anpassung für multiple Vergleiche in den Analysen für die stratifizierten Subpopulationen. Eine sekundäre logistische</p>

	<p>Regressionsanalyse wird zur Korrektur für die Stratifikationsfaktoren für den primären Endpunkt durchgeführt.</p> <p>Uni- und multivariate logistische Regression wird für die pCR durchgeführt zum Adjustieren an die bekannten Faktoren (Behandlungsgruppe, Alter, Tumorgröße, Nodalstatus, Grad, histologischer Typ, ER-/PgR-Rezeptor), bezogen auf die ITT-Population.</p>
<p>Sekundäre Endpunkte</p>	<p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>ypT0/is ypN0; ypT0 ypN0/+; ypT0/is ypN0/+; ypT_(jedes Stadium) ypN0, und Regressionsgrad, Ansprechen anhand körperlicher Untersuchung, Bildgebung, Brustreterhaltung werden ebenso zu Raten in jeder Behandlungsgruppe zusammengefasst, ein zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall wird nach Pearson und Clopper berechnet, und der Kontinuitäts-korrigierte χ^2-Test wird zur Ermittlung der Differenzraten in den Behandlungsrmen durchgeführt; diese Tests werden explorativ betrachtet.</p> <p>Das Ansprechen wird in jedem zweiten Zyklus und vor der Operation durch körperliche Untersuchung und bildgebende Verfahren bestimmt. Die Sonographie ist die bevorzugte Untersuchung, wenn sie jedoch keine validen Resultate liefern kann oder nicht durchgeführt wird, werden andere bildgebende Verfahren mit der folgenden Priorität herangezogen: MRT, Mammographie, CT. Dasselbe bildgebende Verfahren sollte bei der Messung vor, während und nach der Therapie angewendet werden.</p> <p>Für bestimmte Kategorien von Wirksamkeit (vollständig, teilweise, stabil oder Progress) wird der Anteil der Patienten mit Erfolg bestimmt und entsprechende Konfidenzintervalle berechnet.</p> <p>Patienten, bei denen kein Erfolg bestimmt werden kann (wenn z.B. die Histologie nicht auswertbar ist), werden in den Nenner einbezogen, d.h., diese Patienten 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 errechnet.</p> <p>LRRFS, RRFS, LRFS, DDFS, IDFS und OS sind definiert als der Zeitraum zwischen Registrierung und erstem Event und werden nach dem Ende der Studie unter Hinzunahme von Daten aus der GBG-Patientenregistrierung analysiert. Progress während der neoadjuvanten Behandlung wird nicht als Event gewertet. Die Kurven werden anhand der Kaplan-Meier-Methode bewertet, basierend auf der ITT-Population. Die mediane Überlebenszeit (und 95% CI) wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Kurven eingeschätzt. Das univariate und multivariate Cox-Proportional-Hazard-Modell wird verwendet, um die Hazard Ratios für den Stratifikationsfaktor und die oben definierten Kovariablen zu berechnen.</p> <p>Verträglichkeit und Sicherheit: Deskriptive Statistiken für die vier</p>

	<p>Behandlungsformen (jeweiliges Taxan +/- anti-HER2-Behandlung) werden für die Anzahl der Patienten erstellt, deren Behandlung reduziert, verschoben oder dauerhaft abgebrochen werden musste.</p> <p>Der Grund für die Beendigung umfasst Aspekte der Wirksamkeit (z.B. Beendigung aufgrund eines Tumor-Progresses), Sicherheit (z.B. Beendigung wegen schwerwiegender Ereignisse) und Verfügbarkeit (z.B. Beendigung aufgrund des Widerrufs der Einverständniserklärung durch den Patienten). Gründe für vorzeitige Beendigung werden nach Hauptgründen kategorisiert und in Häufigkeitstabellen dargestellt. Die Sicherheit gemäß Toxizitätsgraden wird anhand der NCI-CTCAE Version 4.0 definiert.</p> <p>Translational Research: Explorative Analysen werden durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge zwischen Biomarkern und der Wirksamkeit der Medikamente zu identifizieren. Ziel ist es, mögliche prädiktive kurz- und langfristige Parameter zu identifizieren (pCR, kein Behandlungseffekt [gemäß Regressionsgrad 0-1], RFS und OS). Fehlende Daten bei der Evaluation des Ansprechens werden auf keine Antwort gesetzt.</p>
<p>Statistische Methoden Patientenzahl</p>	<p>Eine 'intent-to-treat' (ITT)-Analyse wird für alle Patienten durchgeführt. Zusätzlich wird eine 'Per-Protocol' (PP)-Analyse vorgenommen; die detaillierte Definition des Inhalts der PP-Analyse findet sich im Statistischen Analyse-Plan.</p> <p>Eine Interims-Sicherheitsanalyse wird durchgeführt, wenn 60 Patienten die systemische Therapie abgeschlossen haben. Wenn bei mehr als fünf Patienten hiervon eine Dosisreduktion vorgenommen werden mußte, bei mehr als fünf Patienten schwere Neutropenien auftraten oder Neuropathien \geq Grad 3 bei mehr als vier Patienten, wird die Dosierung von nab-Paclitaxel reduziert.</p> <p>Die Kalkulation der Fallzahl basiert auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EC gefolgt von Docetaxel erzielte bei HER2-negativen Patienten eine pCR (ypT0 ypN0)-Rate von 14,9% und mit Trastuzumab für HER2-positiven Patienten eine pCR-Rate von 30,6% in GeparQuinto. Annähernd 25% aller Patienten hatten HER2-positiven Tumoren, weshalb die pCR-Rate insgesamt bei 18,8% lag. Zum Vergleich: In GeparQuattro betrug die pCR-Rate beim selben Regime 21,3%. • In der Neo-Tango Studie erzielte eine 24-wöchige Behandlung mit EC gefolgt von dreiwöchentlichem lösungsmittelhaltigem Paclitaxel eine pCR (ypT0/is ypN0)-Rate von 15% (12% bei HER2-negativen und 17% bei HER2-positiven Tumoren) und dreiwöchentliches lösungsmittelhaltiges Paclitaxel gefolgt von EC eine pCR-Rate von 20% (18% bei HER2-negativen und 26% bei HER2-positiven Tumoren). • In der NEOSPHERE-Studie führte die Hinzufügung von Pertuzumab zu Trastuzumab zu einem Anstieg der pCR (ypT0/is

	<p>ypN0)-Rate von 21,5% auf 39,3%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Effekt der umgekehrten Sequenz und der von Pertuzumab den Resultaten für EC-Doc aus GeparQuattro und GeparQuinto hinzugefügt wird, führt das zur Annahme einer Gesamt-pCR-Rate beim wöchentlichen lösungsmittelhaltigen Paclitaxel gefolgt von EC von annähernd 33%. • Die pCR-Rate im wöchentlichen nab-Paclitaxel-Arm gefolgt von EC wird auf 41% (Odds Ratio 1,41) geschätzt. <p>Wenn 596 Patienten pro Behandlungsarm eingebracht werden, hat ein χ^2-Test eine Power von 80% bei einem zweiseitigen Signifikanzlevel von $\alpha=0.05$, um die Überlegenheit von nab-Paclitaxel zu zeigen. Ein geschlossenes Testverfahren wird verwendet, um zuerst die Nicht-Unterlegenheit zu testen. Der nab-Paclitaxel-Arm wird gegenüber dem mit lösungsmittelhaltigem Paclitaxel als nicht unterlegen angesehen, wenn 95% CI für die Odds Ratio nicht 0,858 beinhalten (oder von 33% pCR-Rate im Kontrollarm zu 33% - 3,3% = 29,7%), was der 10%-Marge für Nicht-Unterlegenheit entspricht, und nur wenn der Nicht-Unterlegenheitstest positiv ausfällt, wird der Test für die Überlegenheit durchgeführt. Im Falle der Nicht-Überlegenheit gilt die Nicht-Unterlegenheit von nab-Paclitaxel nur dann als bestätigt, wenn dies von der 'Per-Protocol'-Analyse gestützt wird. In diese Studie sollen 1200 Teilnehmer eingebracht werden, annähernd 400 davon mit HER2-positiver Erkrankung.</p>
Zentrenanzahl	Die Studie soll in ca. 100 Zentren in Deutschland durchgeführt werden.
Rekrutierungszeitraum	Ca. 18 Monate (Q-III 2012 – Q-IV 2013).
Studiendauer	Ca. 2 Jahre (18 Monate Rekrutierung + Behandlungsdauer).
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.

Studiendesign inkl. Window-Substudie mit anti-HER2 Therapie

