

Zusammenfassung des Prüfplans

Studientitel	Ein multizentrisches Phase III Studie zur Untersuchung von 4 Zyklen Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) versus 4 Zyklen Vinorelbin und Capecitabine (NX) bei Patientinnen mit ungenügendem Ansprechen auf 2 Zyklen TAC und 4 Zyklen versus 6 Zyklen TAC bei Patientinnen mit genügendem Ansprechen auf 2 Zyklen TAC als präoperative Therapie des lokal fortgeschrittenen (T4 a-d, N0-3,M0) oder operablen (T \geq 2cm, N0-2,M0) primären Mammakarzinoms
Studienziele	<p>Primäres Studienziel in der Studie mit Patientinnen ohne genügendem sonographischem Ansprechen (iNC) nach 2 Zyklen TAC als präoperative Therapie operabler (T\geq2cm, N0-2,M0) primärer Mammakarzinome: Bestimmung der sonographischen Remissionsrate (iRR = iCR+iPR) von weiteren 4 Zyklen Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) versus 4 Zyklen Vinorelbin und Capecitabine (NX)</p> <p>Primäres Studienziel in der Studie bei Patientinnen mit genügendem sonographischem Ansprechen (iPR oder iCR) auf die ersten beiden Zyklen TAC als präoperative Therapie operabler (T\geq2cm, N0-2,M0) primärer Mammakarzinome Bestimmung der pCR-Rate von 6 Zyklen versus 8 Zyklen Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC x 6 vs. TAC x 8)</p> <p>Sekundäre Studienziele (identisch in beiden Studien)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bestimmung der Toxizität und der Compliance in jedem Behandlungsarm 2. Bestimmung der Rate der brusterhaltenden Operationen in jedem Behandlungsarm 3. Bestimmung des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens in jedem Behandlungsarm 4. Bestimmung der Spezifität und Sensitivität einer präoperativen Biopsie hinsichtlich Voraussage des Grades der pathologischen Tumorregression 5. Bestimmung der pCR-Raten in jedem Behandlungsarm bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem (T4 a-d, N0-3, M0) Mammakarzinom 6. Bestimmung der Notwendigkeit und Effektivität einer Anämiebehandlung mit Epoetin beta während TAC 7. Bestimmung des prädiktiven Wertes von palpatorischen und ultrasonographischer Tumormessung für das Erreichen einer pCR bei Operation 8. Bestimmung der operativ entfernten Gewebemenge in Korrelation zu klinischem und pathologischem Tumoransprechen 9. Vergleich der sonographischen Komplettremissionsrate vor Operation mit der pCR bei Patientinnen ohne genügendem sonographischen Ansprechen auf 2 x TAC 10. Bestimmung der pCR Rate bei Patientinnen ohne genügendem sonographischem Ansprechen auf 2 x TAC, welche mit TAC oder NX behandelt wurden <p>Tertiäre Studienziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Untersuchung und Vergleich weiterer molekularer Marker bei Biopsie vor, nach 2 Zyklen und nach Ende der Chemotherapie
Studiendesign und Dosierung	<p>Prospektive randomisierte Phase III-Studie</p> <p>Studienpopulation I: operable (T\geq2cm, N0-2,M0) Patientinnen Studienpopulation II: lokal fortgeschrittene (T4 a-d, N0-3,M0) Patientinnen</p> <p>Alle Patientinnen erhalten 2 Zyklen TAC. Danach werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen mit genügendem Ansprechen (iPR, iCR) entweder zu 4 Zyklen TAC oder 6 Zyklen TAC randomisiert • Patientinnen mit ungenügendem Ansprechen (iNC) werden entweder zu 4 Zyklen TAC oder 4 Zyklen NX randomisiert. <p>TAC: Docetaxel 75 mg/m² als 1 Stunden i.v. Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen in Kombination mit Doxorubicin 50 mg/m² als i.v. Bolus und Cyclophosphamid 500 mg/m² als i.v. Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen.</p>

	<p>NX: Vinorelbine 25 mg/m² als 10 min i.v. Infusion am Tag 1 und 8 alle 3 Wochen und Capecitabine 2000 mg/m² p.o. verteilt auf 2 Tagesdosen am Tag 1–14 alle 3 Wochen</p> <p>Wenn eine Patientin nach 2 Zyklen TAC progredient ist, wird sie nicht randomisiert. Die weitere Behandlung liegt im Ermessen des Prüfarztes. Bei Patientinnen mit Krankheitsprogression während der weiteren präoperativen Therapie soll die Therapie abgebrochen werden und eine sofortige Operation erfolgen. Bei auch nach Beendigung der Chemotherapie inoperablen Fällen liegt das weitere Vorgehen im Ermessen des Prüfarztes (z.B. Bestrahlung). Dosisreduktionen und/oder Therapieverschiebungen sind bei schweren hämatologischen und/oder nicht-hämatologischen Nebenwirkungen vorgesehen.</p>	
Prämedikation und supportive Therapie	<p>Beim TAC-Schema: Dexamethason</p> <p>Ciprofloxacin</p> <p>5-HT3-Antagonisten</p> <p>Pegfilgrastim</p> <p>Epoetin beta</p> <p>Beim NX-Schema: Dexamethason</p>	<p>20 mg i.v. vor Docetaxel Infusion 4 mg p.o. zweimal täglich am Tag 2 und 3 und einmal täglich am Tag 4 nach Chemotherapie</p> <p>500 mg 2x1 p.o. am Tag 5-14</p> <p>Entsprechend den Empfehlungen des Herstellers</p> <p>Am Tag 2 entsprechend den Empfehlungen des Herstellers</p> <p>Im Falle einer Anämie < 10g/dl 30.000 I.E. rhu Erythropoietin s.c. 1 x pro Woche + 200 mg / die Eisen p.o.</p> <p>8 mg i.v. direkt vor der Infusion von Vinorelbine</p>
Therapie nach Chemotherapie	<p>Nach Beendigung der Chemotherapie und Bestimmung des Ansprechens sollen alle Patientinnen operiert werden. Die Operation soll 1- 14 Tage nach Ende (d.h. Tag 21) des letzten Chemotherapie-Zyklus durchgeführt werden. Wenn der Tumor noch zu groß für eine BET ist, wird eine modifiziert radikale Mastektomie empfohlen. Der Patientin kann eine autologe oder heterologe Rekonstruktion angeboten werden. Eine Sentinel Node Biopsie ist erlaubt, bei Patientinnen mit histologischer Komplett remission und histologisch nicht befallenem Sentinel node. Operationsbefunde werden zentral gesammelt und ausgewertet.</p> <p>Das entnommene Brustgewebe soll vom Pathologen entsprechend der im Appendix gegebenen Empfehlungen aufgearbeitet werden. Histologische Befunde werden zentral gesammelt und ausgewertet.</p> <p>Eine Strahlentherapie soll entsprechend der im Appendix gegebenen Empfehlungen durchgeführt werden.</p> <p>Eine weitere postoperative systemische Behandlung ist nicht vorgesehen ausgenommen einer Behandlung mit Tamoxifen 20 mg p.o. täglich über 5 Jahre (beginnend nach der Operation) bei Patientinnen mit positivem Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorstatus.</p>	
Auswahl der Patientinnen Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> Schriftliche Einwilligungserklärung vor Beginn studienspezifischer Untersuchungen (gemäß der lokalen gesetzlichen Bestimmungen) Vollständige Baseline-Dokumentation an SKM CRS geschickt; Unilaterales oder bilaterales primäres Mammakarzinom, histologisch bestätigt durch eine core-cut Biopsie. Eine Feinnadelaspiration ist nicht ausreichend. Eine Incisionsbiopsie ist nicht erlaubt. Bei bilateralen Karzinomen muss der Prüfarzt die für den primären Endpunkt zu bewertende Seite prospektiv festlegen; Brustläsion mit einer palpablen Größe von \geq 2 cm im größten Durchmesser. Die Läsion muss sonographisch in 2 Dimensionen ausmessbar sein. Im Falle eines inflammatorischen Karzinoms kann das Ausmaß der Rötung als messbare Läsion verwendet werden; Folgende Tumorstadien sind einschlussfähig: <ul style="list-style-type: none"> • Brusttumorgröße mit einer palpablen Größe von \geq 2cm ohne Befall der Haut oder 	

	<p>des Muskels oder Vorliegen eines inflammatorischen Karzinoms (T2-3). Klinisch N0-2. (Studienpopulation I) (Ausnahmen siehe Ausschlusskriterium 2);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Tumor mit klinischen Zeichen eines Haut- oder Muskelbefalls oder inflammatorisches Karzinom (T4 a-d) oder klinisch N3. (Studienpopulation II); <p>Bei Patientinnen mit multifokalem oder multizentrischen Karzinomen wird die Läsion mit dem größten Durchmesser beurteilt;</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Alter \geq 18 Jahre; 6. Karnofsky Performance Status Index \geq 80%; 7. Normale kardiale Funktion muss durch eine LVEF oder shortening fraction (durch Echokardiographie oder MUGA scan) innerhalb von 3 Monaten vor der Registrierung bestätigt sein. Die Messergebnisse müssen über dem unteren Normwert der untersuchenden Institution liegen. 8. Laboruntersuchungen: (innerhalb von 14 Tagen vor Registrierung) <ul style="list-style-type: none"> <u>Hämatologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> Neutrophile \geq 2.0 x 10⁹/L und Thrombozyten \geq 100 x10⁹/L und Haemoglobin \geq 10 g/dL <u>Leberfunktion:</u> <ul style="list-style-type: none"> Gesamt Bilirubin \leq 1 x oberer Normwert und ASAT (SGOT) und ALAT (SGPT) \leq 2.5 x oberer Normwert und Alkalische Phosphatase \leq 5 x oberer Normwert. Patientinnen mit ASAT und/oder ALAT $>$ 1.5 x oberer Normwert in Zusammenhang mit einer AP $>$ 2.5 x oberer Normwert sind nicht für die Studie zulässig; <u>Nierenfunktion:</u> <ul style="list-style-type: none"> Kreatinin \leq 175 μmol/L (2 mg/dL) Wenn das Limit erreicht wird, sollte die Kreatinin-Clearance \geq 60 mL/min sein; 9. Gewebeblock muss zentral für weitere biologische Bestimmungen verfügbar sein; 10. Negativer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) innerhalb von 14 Tagen vor Registrierung bei allen Frauen im gebärfähigen Alter; 11. Komplette Staging-Untersuchungen innerhalb von 3 Monaten vor Registrierung. Bei allen Patientinnen müssen eine bilaterale Mammographie, ein Brustultraschall (innerhalb von 2 Wochen vor Registrierung), optional ein Brust-MRT, ein Röntgen-Thorax (PA und lateral), ein abdominaler Ultraschall und/oder ein CT (Abdomen) und ein Knochenszintigramm durchgeführt werden. Im Falle eines positiven Knochenszintigramms ist eine Röntgenuntersuchung der Knochen durchzuführen. Weitere Untersuchungen können bei Indikation durchgeführt werden; 12. Patientinnen müssen für die Therapie und das Follow-up verfügbar sein. Registrierte Patientinnen müssen am Prüfzentrum behandelt und nachverfolgt werden.
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Frühes Mammakarzinom mit einer Tumorgröße $<$ 2 cm; 2. Patientinnen mit niedrigem oder moderatem Risiko. Dies ist vorhanden, wenn keiner der folgenden Risikofaktoren vorliegt: Alter $<$ 36 Jahre, cT $>$ 5 cm, ER und PR negativ, cN+, Grading III. 3. Nachweis distanter Metastasen; 4. Vorherige Chemotherapie für eine maligne Erkrankung; 5. Vorherige Strahlentherapie für ein Mammakarzinom; 6. Schwangere oder stillende Patientin. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate nicht hormonelle Kontrazeption während der Studientherapie anwenden; 7. Vorbestehende motorische oder sensorische Neuropathie vom Schweregrad \geq 2 nach NCI Kriterien; 8. Andere schwere Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • Frühere Krebserkrankung mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 5 Jahren (ausgenommen CIS der Cervix und nicht-melanomatöses Karzinom der Haut); • Dekompensierte Herzinsuffizienz oder instabile Angina pectoris, Z.n. Herzinfarkt innerhalb 1 Jahres vor Studienbeginn, unkontrollierte arterielle Hypertension oder schwerwiegende unkontrollierte Arrhythmien; • Vorbestehende signifikante neurologische oder psychiatrische Erkrankungen wie Psychosen, Demenz oder Epilepsie, die das Verständnis der Studie und die

	<p>Einverständnis beeinträchtigen würden;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive unkontrollierte Infektion; • Aktiver Magenulkus, instabiler Diabetes mellitus; <p>9. Dauerbehandlung mit Kortikosteroiden, die \leq6 Monate vor Studienbeginn begonnen wurde und höher als 20 mg Methylprednisolon oder Äquivalente dosiert ist;</p> <p>10. Begleittherapie mit Sexualhormonen. Eine Behandlung muss vor Registrierung gestoppt werden;</p> <p>11. Absolute Kontraindikation für Kortikosteroide;</p> <p>12. Zeitgleiche Behandlung mit anderen experimentellen Medikamenten oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit Prüfsubstanzen innerhalb von 30 Tagen vor Einschluss in die Studie;</p> <p>13. Zeitgleiche Behandlung mit anderen Krebstherapien;</p> <p>14. Bekannte Hypersensitivitätsreaktion gegen eine der Prüfsubstanzen oder einen der Begleitstoffe;</p> <p>15. Männliche Patienten.</p>
Effektivitäts-analyse	Eine „Intent-to-Treat (ITT)“-Analyse wird für alle Patientinnen durchgeführt. Zusätzlich wird eine „Per-Protocol“-Analyse aller auswertbaren Patientinnen getrennt für die 2 Studienpopulationen durchgeführt.
Statistik	<p>Primäres Studienziel in der Studie mit Patientinnen mit ungenügendem sonographischem Ansprechen (iNC) nach 2 Zyklen TAC als präoperative Therapie operabler (T\geq2cm, N0-2,M0) primärer Mammakarzinome ist die Auswertung und der Vergleich der iRR von 4 Zyklen Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) und von 4 Zyklen Vinorelbin und Capecitabine (NX). Die sonographische Remissionsrate nach Abschluß von TAC wird mit 53% angenommen und der maximale Unterschied für eine Äquivalenz um eine Nicht-Unterlegenheit der NX-Behandlung nachzuweisen wird mit 10% angenommen. Es ergibt sich bei einem $\alpha = 0.05$ und $\beta = 0.20$ eine Fallzahl von 680 (incl. 10% nicht auswertbare) Patientinnen, um die Nicht-Unterlegenheit von NX im Vergleich zu TAC zu zeigen.</p> <p>Primäres Studienziel in der Studie mit Patientinnen mit genügendem sonographischem Ansprechen (iPR oder iCR) auf die ersten beiden Zyklen TAC als präoperative Therapie operabler (T\geq2cm, N0-2,M0) primärer Mammakarzinome ist die Auswertung und der Vergleich der pCR-Raten von insgesamt 6 Zyklen Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) und von insgesamt 8 Zyklen Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC). Es wird erwartet, dass sich die Rate der histologischen Komplettremissionen (pCR) am Ende der Behandlung mit insgesamt 6 Zyklen TAC und mit insgesamt 8 Zyklen TAC um mindestens 6 % unterscheidet. Die entsprechenden pCR - Raten werden geschätzt auf $p_0 \sim 20\%$ (6 Zyklen TAC) bzw. $p_1 \sim 26\%$ (8 Zyklen TAC). Unter Annahme von $\alpha = 0,05$ und $\beta = 0,20$ errechnet sich bei einem einseitigen Test eine Fallzahl von 606 auswertbaren Patientinnen pro Arm. Bei einer Drop-out-Rate von 10 % müssen somit 1334 Patientinnen mit genügendem Ansprechen in der Studie behandelt werden.</p>
Patientenzahl	Annähernd 2014 Patientinnen
Zentrenzahl	Die Teilnahme von ca. 100 Prüfzentren ist geplant.
Rekrutierungs-dauer	Beginn der Rekrutierung: September 2002 Ende der Rekrutierung: Juni 2005
Nachbeobach-tungsdauer	Klinisches Follow-up: 5 Jahre
Statistische Analysen	Interim Analyse: Nach Operation von 300 auswertbaren Patientinnen mit ungenügendem Ansprechen und 600 auswertbaren Patientinnen mit genügendem Ansprechen Endauswertung: Dezember 2005 1. Follow up Analyse: Dezember 2007 2. Follow up Analyse: Dezember 2010