

PANTHER-Studie

(Pan European Tailored Chemotherapy)

Eine kontrollierte, randomisierte Phase III-Studie: An die Nebenwirkung der Patientin angepasste dosisdichte Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel (dtEC → dtT) im Vergleich mit einer Standard-Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamide gefolgt von Docetaxel (FEC → T)

SBG 2004-1 / ABCSG 25 / GBG 53

EudraCT 2007-002061-12

Deutsche Zusammenfassung des Prüfplan vom 18.12.2008

CONFIDENTIAL: Information and data included in this protocol contain trade secrets and privileged or confidential information which is the property of the GBG Forschungs GmbH. No person is authorized to make it public without the written permission of the GBG Forschungs GmbH. These restrictions on disclosure will apply equally to all future information supplied to you which is indicated as privileged or confidential. This material may be disclosed to and used by your staff and associates as may be necessary to conduct the clinical study.

Sponsor- Study Co-Chairs:

SBG: Professor Dr. Jonas Bergh, Stockholm, Schweden

ABCSG: Professor Dr. Michael Gnant, Wien, Österreich

GBG: Professor Dr. Gunter von Minckwitz, Neu-Isenburg, Deutschland

FBCG: Professor Dr. Heikki Joensuu, Helsinki, Finnland

Nationaler Leitender Klinischer Prüfarzt für Deutschland:

Professor Dr. Volker Möbus, Frankfurt/Höchst, Deutschland

DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG

Titel der Studie	Eine kontrollierte, randomisierte Phase III-Studie: An die Nebenwirkung der Patientin angepasste dosisdichte Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel (dtEC → dtT) im Vergleich mit einer Standard-Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamide gefolgt von Docetaxel (FEC → T)
Studientitel	PANTHER-Studie
Studiencode	GBG 53
EudraCT-Nr.	EudraCT 2007-002061-12
Sponsor	Prof. Dr Jonas Bergh, SBG, Schweden
Behandlung	<p>Behandlungsarm A (dtEC → dtT): Diese dosisintensive Therapie beinhaltet eine auf die Patientin zugeschnittene, intravenös verabreichte Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamide über 4 Zyklen in zweiwöchigem Abstand (dtEC). Nach der letzten Gabe EC findet eine Pause von 3 Wochen statt, bevor der zweite Teil des Behandlungsarms A verabreicht wird. Hier wird ebenfalls dosisangepasst Docetaxel über 4 Zyklen in zweiwöchigem Abstand gegeben (dtT). Dosisangepasst bzw. auf die Patientin zugeschnittene Chemotherapie bedeutet, dass die Dosierung der Medikation an den Grad der hämatologischen Toxizität angepasst wird. Der Grad der hämatologischen Toxizität (Neutropenie, Thrombopenie) wird mit Hilfe von Blutproben bestimmt. Relevante Parameter sind Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten, die bei jedem Zyklus des Arms A an den Tagen 1, 8 und 11/12 bestimmt werden.</p> <p>Behandlungsarm B (FEC → T): Hier werden die Patientinnen mit einer Standard-Chemotherapie ohne Anpassung an individuelle Laborwerte behandelt. 3 Zyklen Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid (FEC) werden intravenös in einem dreiwöchigen Abstand verabreicht. Nach Beendigung des letzten FEC Zyklus wird die Behandlung mit 3 Zyklen Docetaxel in einem dreiwöchigen Abstand fortgesetzt (T). An den Tagen 1, 8, 11/12 und 14/15 eines jeden Zyklus werden Blutproben entnommen.</p>
Follow-up Therapie	Kontrolluntersuchungen finden in den ersten 5 Jahren in folgenden Abständen statt: - im 1. und 2. Jahr: alle 3 bis 4 Monate - ab dem 3. Jahr: halbjährlich
Ziele	<p>Primäre Zielvariable - Vergleich des rezidivfreien Überlebens</p> <p>Sekundäre Zielvariablen - Vergleich des Gesamtüberleben (OS - overall survival) - Vergleich des fernmetastasenfreien Überleben (DDFS - distant disease free survival) - Vergleich des event free survival (EFS) - Quality-of-Life Erhebungsbogens zur Beurteilung der Entwicklung der Lebensqualität der Patientinnen - Identifizierung von tumorbiologischen Faktoren und genetischen Polymorphismen durch Gewebe- und Blutprobenentnahme, die in Korrelation mit dem Behandlungsergebnis stehen</p>
Teilnahmekriterien	<p>Einschlußkriterien 1. Histologisch gesichertes primäres invasives Mammakarzinom mit mindestens 5 (empfohlenen 10) entfernten axillären Lymphknoten. Zwischen der Lymphknoten-Entfernung und Registrierung müssen weniger als 60 Tage liegen. Ein separater Paraffin-Block des Primärtumors oder wenn möglich im flüssigen Stickstoff eingefrorenes Tumormaterial und drei Blutproben sollen für weitere Untersuchungen verfügbar sein (außer die Patientin stimmt der Biomaterialsammlung nicht zu). 2. Hormonrezeptor und HER-2 negative oder positive Tumore mit einem oder mehreren positiven axillären Lymphknoten (>0,2 mm).</p>

	<p>3. Makroskopisch und mikroskopische tumorfreie Ränder nach der Primäroperation. 4. Keine belegbaren Fernmetastasen (M0; negatives Lungenröntgen, Knochenszintigraphie im Falle von klinischen Hinweisen auf Skelettmastasen oder erhöhte ALP-Werte) mit normalem Röntgen von Hot Spots, Leberfunktionstest und Bluttest. Im Falle von abnormalen Werten muss ein CT oder ein Ultraschall der Leber durchgeführt werden. Wenn mit diesen Methoden keine Metastasen nachgewiesen werden, kann die Patientin in die Studie eingeschlossen werden. 5. Alter: 18-65. 6. Ambulante Patientinnen (ECOG \leq 1). 7. Keine kardiovaskulären Erkrankungen im Sinne von NYHA I oder II. 8. Signierte Patienteninformation/Einwilligungserklärung. 9. Negativer Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung bei allen Frauen im gebärfähigen Alter.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Frühere neoadjuvante Chemo- oder Hormontherapie. 2. Inkomplette Primäroperation (R1-Resektion oder axilläre Lymphonodektomie). 3. Nachweis von Metastasen. 4. Schwangerschaft oder Stillzeit 5. Ernsthafte medizinische Begleiterkrankungen. 6. Frühere oder gleichzeitige Tumorerkrankung. Ausnahmen: Basal-Zellkarzinome und/oder Plattenzellkarzinome in situ der Haut oder der Cervix; Patientinnen mit früherem Brustkrebs in der anderen Brust ohne lokoregionäre Strahlentherapie, ohne objektive Hinweise auf ein Rezidiv, wobei seit der Diagnose \geq 5 Jahre vergangen sein müssen. 7. Leber- und Niereninsuffizienz. 8. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Medikamenten mit dem Inhaltsstoff Polysorbat 80. 9. Periphere sensorische Neuropathie (CTC \geq 2). 10. Nodal negative Patientinnen.</p>
Effektivitätsanalyse	Eine ITT (intention to treat) - Analyse wird für alle Patientinnen durchgeführt. Zusätzlich wird eine Analyse aller nach Protokoll behandelte Patientinnen durchgeführt
Statistische Erwägungen	<p>Die primäre Zielvariable ist das rezidivfreie Überleben. Entsprechend den folgenden Voraussetzungen müssen 1524 Patientinnen rekrutiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rekrutierungszeit: <ul style="list-style-type: none"> 36 Monate (Schweden, 468 Patientinnen) 24 Monate (Österreich, 312 Patientinnen) 15 Monate (Deutschland, 600 Patientinnen) - minimales Follow-Up Intervall 24 Monate - Durchschnittliche rezidivfreie Überlebensrate 0.75 <p>Basierend auf Monte-Carlo Simulationen unter Annahme einer exponentiellen Überlebensverteilung werden zum Ende des minimalen Follow-Up Intervalls 225 Ereignisse eingetreten sein. Die erreichbare Power liegt für den Nachweis eines Überlebensvorteils von 0.710 gegenüber 0.790 (HR 1.46) bei 80% (Piantodosi S, Clinical trials, a methodological perspective. Wiley, New York 1997).</p> <p>Zur Überprüfung des wahren Überlebensvorteils wird nach Rekrutierung von 80% der Studienpopulation eine verblindete Interim-Analyse durchgeführt. Basierend auf der tatsächlichen Anzahl von Ereignissen wird anschliessend die zum Ende des Follow-Up Intervalls zu erwartende Ereigniszahl geschätzt und die Patientinnenzahl bzw. das Follow-Up Intervall eventuell angepasst.</p>

Zentrenanzahl	40 teilnehmende Zentren in Deutschland
Patientenzahl	International 1524 Patientinnen, 600 Patientinnen in Deutschland
Rekrutierungszeitraum	Q-III 2008 – Q-I 2010 in Deutschland
Nachbeobachtung (Follow-up-Periode)	Q-II 2010 – Q-II 2015 (5 Jahre pro Patientin)
Zwischenanalyse	verblindete Interim Analyse wenn 80% der geplanten Patientinnen rekrutiert wurden