

**EINE NEO-/ ADJUVANTE PHASE III STUDIE ZUM VERGLEICH EINER
INTENSIVIERTEN DOSISDICHTEN THERAPIE (EnPC) MIT EINER
ADAPTIERTEN DOSISDICHTEN THERAPIE (dtEC-dTD)
BEI PATIENTINNEN MIT FRÜHEM HOCHRISIKO-BRUSTKREBS
(GAIN-2)**

GBG 68

EudraCT-Nr.: 2011-005214-11

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

**– Prüfplan Amendment 3 (Version 8 - 28.04.2016) –
Deutsche Zusammenfassung**

Protocol Board GBG Adjuvant

Prof. Dr. Wolfgang Janni, Ulm
Prof. Dr. Sibylle Loibl, Offenbach
Prof. Dr. Frederik Marmé, Heidelberg
Prof. Dr. Volker Möbus, Frankfurt am Main
Prof. Dr. Toralf Reimer, Rostock
Dr. Sabine Schmatloch, Kassel
Prof. Dr. Elmar Stickeler, Aachen
Prof. Dr. Michael Untch, Berlin
Prof. Dr. Gunter von Minckwitz, Neu-Isenburg
Dr. Bruno Sinn, Berlin (Pathology)

Protocol Board AGO-B

Prof. Dr. Peter A. Fasching, Erlangen
Prof. Dr. Tanja Fehm, Düsseldorf
Prof. Dr. Christian Jackisch, Offenbach
Prof. Dr. Wolfgang Janni, Ulm
Prof. Dr. Thorsten Kühn, Esslingen
Prof. Dr. Hans-Joachim Lück, Hannover
Prof. Dr. Volker Möbus, Frankfurt a.M.
Prof. Dr. Volkmar Müller, Hamburg
Prof. Dr. Christoph Thomssen, Halle
Prof. Dr. Michael Untch, Berlin

Studientitel	Eine neo-/ adjuvante Phase III Studie zum Vergleich einer intensivierten dosisdichten Therapie mit einer adaptierten dosisdichten Therapie bei Patientinnen mit einem frühen Hochrisiko-Brustkrebs.
Studiencode	Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.
EudraCT-Nr.	2011-005214-11
Sponsor	GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
Studienphase	Phase III
Rationale	<p>Gemäß der Norton-Simon-Hypothese zum Log-Scale-Kill sollte eine Chemotherapie mit maximaler Dosis und minimalen Intervallen gegeben werden. Eine kombinierte Chemotherapie, bei der wegen akuter und kumulativer Toxizitäten Kompromisse hinsichtlich der Dosis und des Behandlungsintervalls der verabreichten Chemotherapeutika gemacht werden müssen, ist deshalb konträr zu dieser Hypothese. Die sequentielle Gabe einer Monotherapie hingegen erlaubt höhere Dosen der einzelnen Substanz ebenso wie dosisdichte Behandlungsintervalle. Adjuvante Therapien entsprechend der Norton-Simon-Hypothese erwiesen sich als sehr effektiv bei frühen Brustkrebserkrankungen. Wenn die Zyklenanzahl jeder Substanz auf drei begrenzt ist, treten kumulative Toxizitäten nur gelegentlich auf (AGO ETC Studie; Möbus <i>et al.</i>).</p> <p>Zwei große Studien mit dosisdichter Chemotherapie haben einen sehr großen Effekt gegen einen Rückfall der Erkrankung gezeigt (AGO ETC bzw. CALGB 9741 Studie). Besonders die ETC Studie (Epirubicin - lösungsmittelbasiertes Paclitaxel - Cyclophosphamid) zeigte ein signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei 1284 Patientinnen mit Hochrisiko-Brustkrebs (> 4 positive Lymphknoten). Hinsichtlich der maximalen Dosis und des minimalen Intervalls basieren die Gaben von Epirubicin 150 mg/m², Paclitaxel 225 mg/m² und Cyclophosphamid 2500 mg/m² zweiwöchentlich auf der erwähnten Norton-Simon-Hypothese. Da jedoch jede Substanz nur dreimal in Intervallen von je zwei Wochen verabreicht wurde, ist dieses Regime durchführbar und bei primärer Gabe von G-CSF und ESF sicher. Das ETC Schema wird in Deutschland heute als Standardtherapie bei der Behandlung von Patientinnen mit Hochrisiko-Brustkrebs angesehen. Beide Studien haben den dosisdichten Ansatz mit EC-P q3w, welcher heute als unterlegen im Vergleich zu EC-P wöchentlich oder EC-Doc angesehen wird, verglichen.</p> <p>Die GAIN Studie untersuchte ETC versus EC-TX und rekrutierte bis Juli 2008 insgesamt 3000 Patientinnen. In der PANTHER Studie, die gemeinsam von der SBG, ABCSG, AGO-B und der GBG durchgeführt wurde, wurde das dosiseskalierte und dosisdichte EC-Doc Regime (dtEC-dtD) mit dem konventionell dosierten Regime FEC-Doc verglichen. Die Daten zur Wirksamkeit und</p>

	<p>Sicherheit stehen noch aus.</p> <p>Nab-Paclitaxel besitzt ein besseres Toxizitätsprofil und eine höhere Wirksamkeit im Vergleich zu Lösungsmittelbasierten Taxanen wie Paclitaxel oder Docetaxel. Deshalb könnte es der bevorzugte Wirkstoff in einem dosisdichten Hochdosisregime sein. Unter der Annahme, dass eine Dosis von 175 mg/m² Paclitaxel 260 mg/m² nab-Paclitaxel entspricht, wären 330 mg/m² nab-Paclitaxel die geeignete Dosis, um 225 mg/m² Paclitaxel zu ersetzen. Bisher wurden allerdings mit dieser Dosis von nab-Paclitaxel noch keine Erfahrungen gesammelt. Initial 300 mg/m² q3w und 150 mg/m² wöchentlich (in drei von vier Wochen) zeigte ein gutes Sicherheitsprofil selbst bei der Gabe von acht Zyklen (Median). Eine weitere Pilotstudie zeigte eine gute Verträglichkeit von 260 mg/m² nab-Paclitaxel, das q2w für vier Zyklen gegeben wurde.</p> <p>Seit den Ergebnissen u.a. der NSABP-B18 Studie ist bekannt, dass die neoadjuvante Chemotherapie bezüglich der Verhinderung eines Rezidivs genauso effektiv ist wie eine adjuvante Chemotherapie.</p> <p>Die GAIN-2 Studie wird den Vergleich der Wirksamkeit und Toxizität eines vordefinierten dosisdichten Hochdosisregimes (EnPC) mit einem dosisdichten Regime bei Anpassung der Einzeldosen in Abhängigkeit von den individuellen hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten erbringen. Das Hauptziel der GAIN-2 Studie ist der Vergleich des Fernmetastasen-freien Überlebens nach neo-/ adjuvanter Chemotherapie mit EnPC oder dtEC-dtD bei Patientinnen mit primärem nodal-positivem oder Hochrisiko-nodal-negativem Brustkrebs und einer anti-HER-2-Blockade bei neoadjuvanten HER2-positiven Patientinnen. Um die maximale Dosis von nab-Paclitaxel in dieser Studie zu bestimmen, wurde eine Run-In Phase mit unterschiedlichen nab-Paclitaxel-Dosen in das Studiendesign aufgenommen. Dabei zeigte sich, dass die zweiwöchentliche Gabe von nab-Paclitaxel 330 mg/m² gut verträglich ist, sodass diese Dosis während der Hauptphase der Studie eingesetzt wird. Um die Rate der pathologischen Komplettremissionen (pCR) bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs zu erhöhen, werden Pertuzumab und Trastuzumab als duale anti-HER2-Blockade bei der neoadjuvanten Therapie im Rahmen der GAIN-2 Studie eingesetzt.</p>
Primäres Studienziel	Vergleich des invasiv-krankheitsfreien Überlebens (IDFS) nach neo-/ adjuvanter Chemotherapie mit EnPC oder dtEC-dtD bei Patientinnen mit primärem nodal-positivem oder Hochrisiko-nodal-negativem Brustkrebs.
Sekundäre Studienziele	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen den beiden Armen. • Vergleich des Fernmetastasen-freien Überlebens (DDFS) zwischen den beiden Armen. • Vergleich des lokoregionär-rückfallfreien Überlebens (LRRFS) zwischen den beiden Armen. • Vergleich des lokal-rückfallfreien Überlebens (LRFS) zwischen den beiden

	<p>Armen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des regionär-rückfallfreien Überlebens (RRFS) zwischen den beiden Armen. • Vergleich des Hirnmetastasen-freien Überlebens (insgesamt und in den Subgruppen TNBC und HER2-positiv). • Auswertung der Compliance in den beiden Armen. • Vergleich der Sicherheit zwischen den beiden Armen (einschließlich der Zeit des Ausheilens einer Neuropathie auf Grad 1). • Auswertung der Nebenwirkungen der Taxan-Behandlung. • Vergleich des Behandlungserfolgs in den Subgruppen sowie nach Ki-67 zwischen den beiden Armen. • Vergleich des Behandlungserfolgs in den adjuvanten Subgruppen pN0/1, pN2 bzw. pN3. • Vergleich der Behandlungserfolge in den Subgruppen pN0/1, pN2 bzw. pN3 der Gesamtkohorte. • Vergleich der pathologischen Komplettremission (pCR)-Rate bei neoadjuvant behandelten Patientinnen pro Arm. • Untersuchung der pCR für die stratifizierten Subgruppen. • Bestimmung der pCR für ypT0 ypN0, ypT0 ypN0/+, ypT0/is ypN0/+, ypT(any) ypN0. • Bestimmung der Rate brusterhaltender Therapien bei neoadjuvant behandelten Patientinnen. • Vergleich der der Rate brusterhaltender Therapien zwischen neoadjuvant und adjuvant behandelten Patientinnen. • Untersuchung der Überlebensendpunkte mit pCR. • Bestimmung prognostischer und prädiktiver Faktoren wie Stroma/Tumor-infiltrierende Lymphozyten (sTIL), DNA- bzw. RNA-basierten Biomarkern und anderen Biomarkern, die mit der Studientherapie korrelieren.
Studiendesign	<p>Die GAIN-2 Studie ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte, offene Phase III Studie zum Vergleich von EnPC und dtEC-dtD als neo- / adjuvanter Chemotherapie bei nodal-positivem oder Hochrisiko-nodal-negativem primärem Brustkrebs.</p> <p>Die Patientinnen werden randomisiert zu EnPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • dosisdicht Epirubicin für 3 Zyklen gefolgt von • dosisdicht nab-Paclitaxel für 3 Zyklen gefolgt von • dosisdicht Cyclophosphamid für 3 Zyklen <p>oder dtEC-dtD</p> <ul style="list-style-type: none"> • dosisdicht/dosiseskaliert Epirubicin-Cyclophosphamid für 4 Zyklen. Nach einer zusätzlichen Woche Pause gefolgt von • dosisdicht/dosiseskaliert Docetaxel für 4 Zyklen.

	<p><i>Für neoadjuvante Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs</i></p> <p>Trastuzumab i.v. und optional Pertuzumab i.v. werden gleichzeitig alle drei Wochen ab Beginn der Gabe von nab-Paclitaxel im EnPC-Arm bzw. ab Beginn der Gabe von dosisdicht/dosiseskaliert Docetaxel im dtEC-dtD-Arm bis zur Operation gegeben. Postoperativ wird die Gabe von Trastuzumab bis zu einer Gesamtdauer von einem Jahr entweder mit Trastuzumab s.c. im Rahmen der Trastuzumab s.c. Substudie oder mit Trastuzumab i.v. fortgesetzt.</p> <p><i>Für adjuvante Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs</i></p> <p>Trastuzumab i.v. wird ab Beginn der Gabe von nab-Paclitaxel im EnPC-Arm bzw. ab Beginn der Gabe von dosisdicht/dosiseskaliert Docetaxel im dtEC-dtD-Arm bis zur Operation gegeben. Postoperativ wird die Gabe von Trastuzumab bis zu einer Gesamtdauer von einem Jahr entweder mit Trastuzumab s.c. im Rahmen der Trastuzumab s.c. Substudie oder mit Trastuzumab i.v. fortgesetzt.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren der Randomisation</p> <p><i>Subtypen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Luminal-A Hochrisiko mit zentral bestimmtem ER und/oder PgR $\geq 1\%$, Ki-67 $\leq 20\%$, HER2-negativ und <ul style="list-style-type: none"> - bei neoadjuvanten Patientinnen: $\geq cN2$ oder $\geq pN2(sn)$. - bei adjuvanten Patientinnen: ≥ 4 befallene Lymphknoten. • Luminal-B (zentral bestimmter ER und/oder PgR $\geq 1\%$ und Ki-67 $> 20\%$ und HER2-negativ). • Triple-negativ (zentral bestimmter ER $< 1\%$, PgR $< 1\%$, HER2 IHC 0-2+ oder FISH/SISH/CISH negativ). • HER2+, HR+ (zentral bestimmter ER und/oder PgR $\geq 1\%$, HER2 IHC 3+ oder FISH/SISH/CISH positiv). • HER2+, HR- (zentral bestimmter ER $< 1\%$, PgR $< 1\%$, HER2 IHC 3+ oder FISH/SISH/CISH positiv). <p><i>Nodalstatus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratum 1: cN0/1 (falls neoadjuvant) oder pN0/1 (falls adjuvant), • Stratum 2: cN2 (falls neoadjuvant) oder pN2 (falls adjuvant), • Stratum 3: cN31 (falls neoadjuvant) oder pN3 (falls adjuvant).
Einschlusskriterien	<p>Die Teilnahme einer Patientin an der Studie ist nur dann möglich, wenn sie die folgenden Einschlusskriterien erfüllt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einwilligungserklärung für alle Studienmaßnahmen vor dem Beginn der studienspezifischen Maßnahmen (gemäß lokaler regulatorischer Erfordernisse). 2. Histologisch bestätigter unilateraler oder bilateraler primärer Brustkrebs. 3. Weiblich und Alter bei Diagnose mindestens 18 Jahre und biologisch nicht älter als 65 Jahre (aber nicht älter als 70 Jahre).

	<p>4. <i>Bei adjuvanten Patientinnen:</i> Adäquate operative Behandlung mit histologisch kompletter Resektion (R0) des invasiven Brustkrebses. Die Wahl der Axilla-Operation obliegt dem Zentrum.</p> <p>5. Zentrale Bestimmung von ER, PgR und HER2-Rezeptor sowie des Ki-67 Status am OP-Resektat (bei adjuvanten Patientinnen) bzw. an der Stanzbiopsie (bei neoadjuvanten Patientinnen). ER/PgR-positiv ist definiert als $\geq 1\%$ gefärbte Zellen und HER2-positiv ist definiert als IHC 3+ mit einem validierten Test in $> 10\%$ der immunreaktiven Zellen oder FISH (bzw. Äquivalent)-Ratio $\geq 2,0$. Formalin-fixiertes und in Paraffin eingebettetes (FFPE)-Brustgewebe muss vor der Randomisation an die GAIN-2 Zentralpathologie (Charité Berlin) gesendet werden.</p> <p>6. Hochrisiko-Brustkrebs ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HER2-positiver oder triple-negativer Tumor unabhängig vom Nodalstatus oder • Luminal B-Tumor (ER und/oder PgR-positiv, HER2-negativ, Ki-67 $> 20\%$) mit befallenen Lymphknoten oder • mindestens 4 befallene Lymphknoten. <p>7. Komplette Staging-Untersuchungen innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisation. Für alle Patientinnen müssen bilaterale Mammographie, Brustultraschall, Brust-MRT (optional), Röntgen-Thorax (PA und lateral), Ultraschall des Abdomens oder CT-Scan oder MRT und Knochenscan (falls ≥ 3 Lymphknoten befallen sind oder falls symptomatisch) durchgeführt werden. Im Falle eines positiven Knochenscans ist eine Röntgenaufnahme der Knochen (oder ein CT bzw. MRT) obligat. Falls klinisch indiziert, können weitere Untersuchungen durchgeführt werden.</p> <p>8. Karnofsky-Index $\geq 80\%$.</p> <p>9. Voraussichtliche Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren unabhängig von der Brustkrebsdiagnose.</p> <p>10. Normale Herzfunktion muss durch EKG und Herz-Ultraschall (LVEF oder Shortening Fraction) innerhalb von zwei Wochen vor Randomisation bestätigt werden (LVEF $> 55\%$).</p> <p>11. Laborwerte:</p> <p><i>Hämatologie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophilen-Anzahl (ANC) $\geq 2,0 \times 10^9/l$ und • Blutplättchen $\geq 100 \times 10^9/l$ und • Hämoglobin ≥ 10 g/dl ($\geq 6,2$ mmol/l). <p><i>Leberfunktion</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5x$ UNL und • ASAT (SGOT) und ALAT (SGPT) $\leq 1,5x$ UNL und • Alkalische Phosphatase $\leq 2,5x$ UNL.
--	--

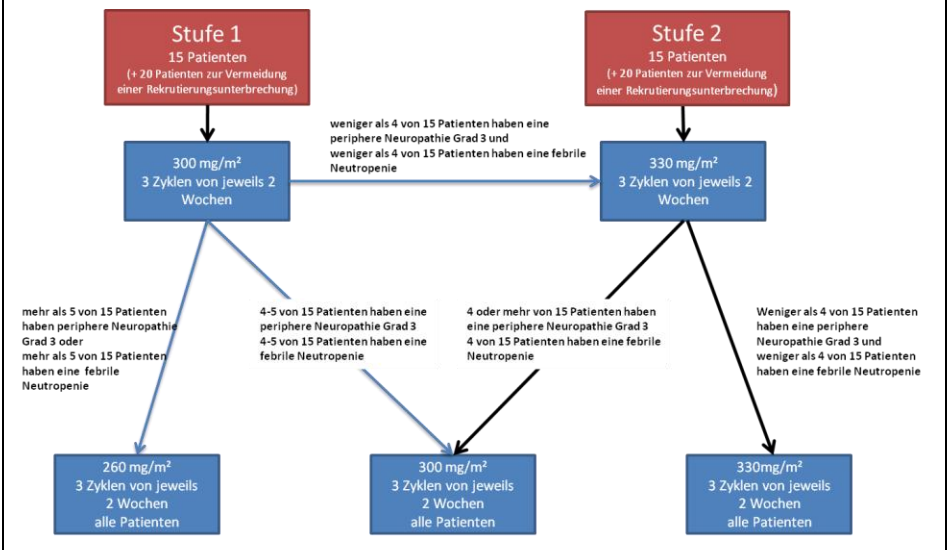
	<p><i>Nierenfunktion</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin $\leq 1,25x$ obere Normgrenze (UNL), • Kreatinin-Clearance > 30 ml/min (falls Kreatinin gemäß Cockcroft-Gault über dem UNL ist). <p>12. Negativer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) innerhalb von 14 Tagen vor Randomisation bei allen Frauen im gebärfähigen Alter.</p> <p>13. Die komplett dokumentierte Baseline muss via MedCODES erfolgt und von der GBG Forschungs GmbH akzeptiert sein.</p> <p>14. Die Patientinnen müssen sich zur zentralen Diagnostik, zur Behandlung und zur Teilnahme an der GBG-Patientinnenselbstauskunft bereit erklärt haben.</p>
<p>Ausschlusskriterien</p>	<p>1. Patientinnen mit Luminal A-Tumoren (ER und/oder PgR-positiv, HER2-negativ und Ki-67 $\leq 20\%$) und</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei neoadjuvanten Patientinnen:</i> $< cN2$ oder $< pN2(sn)$, • <i>bei adjuvanten Patientinnen:</i> weniger als 4 befallene Lymphknoten. <p>2. Nicht operabler Brustkrebs.</p> <p>3. <i>Bei adjuvanten Patientinnen:</i> Zustand nach axillärer Dissektion oder SLNB > 3 Monate (optimal < 1 Monat).</p> <p>4. Vorheriger und bereits (neoadjuvant oder adjuvant) behandelter invasiver Brustkrebs.</p> <p>5. Frühere Krebserkrankung mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 5 Jahren (ausgenommen CIS der Cervix und nicht-melanomatöses Karzinom der Haut).</p> <p>6. Bekannte oder vermutete kongestive Herzinsuffizienz ($> NYHA I$) und/oder koronare Herzerkrankung, Angina pectoris mit Notwendigkeit einer antianginösen Medikation, Z.n. Herzinfarkt, Hinweis auf einen transmuralen Infarkt im EKG, unkontrollierter oder unzureichend kontrollierter Bluthochdruck (z.B. $> 160 / 90$ mm Hg unter Behandlung mit zwei Blutdrucksenkern), Arrhythmien, die eine dauerhafte Therapie verlangen, und klinisch signifikante Herzklappenerkrankung.</p> <p>7. Infektion (inklusive Wundinfektion, HIV und Hepatitis).</p> <p>8. Signifikante neurologische oder psychiatrische Erkrankung inklusive einer Psychose, einer Demenz oder einer Epilepsie, die das Verstehen der Einwilligung oder die Einwilligung in die Studienteilnahme verhindern würde.</p> <p>9. Bereits existierende motorische oder sensorische Neuropathie Grad ≥ 1 nach NCI-CTCAE Kriterien (Version 4).</p> <p>10. Weitere schwere oder relevante Begleiterkrankungen, die einer Gabe zytotoxischer Präparate oder einer Studienteilnahme verhindern würden.</p> <p>11. Vorherige oder</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • gleichzeitige Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden, es sei denn mit Beginn > 6 Monaten vor Studieneintritt und in geringer Dosierung (≤ 10 mg Methylprednisolon oder Äquivalent). Inhalative Glucocorticoide sind erlaubt. • gleichzeitige Hormonbehandlung. Gabe muss vor Studieneintritt beendet werden. • gleichzeitige Behandlung mit einer nicht-zugelassenen Prüfsubstanz oder in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt. • frühere oder gleichzeitige Antikrebstherapie. <p>12. Absolute Kontraindikation für Kortikosteroide.</p> <p>13. Schwangere oder stillende Patientinnen. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate nicht-hormonelle Kontrazeption (Barrieremethode, intrauterine Methode, Sterilisierung) während der Studientherapie anwenden.</p> <p>14. Bekannte Überempfindlichkeit gegen eine der in dieser Studie verwendeten Medikamente.</p>
<p>Bereitgestellte Prüfsubstanzen</p>	<p>nab-Paclitaxel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 330 mg/m^2 (ermittelt während der Run-In Phase bestimmt). • Gabe: i.v. über 30-60 min. • Schedule: an Tag 1 q Tag 15 für 3 Zyklen. • Pharmazeutischer Hersteller: Celgene. <p>Trastuzumab s.c. (nur für HER2-positive Patientinnen, die an der Trastuzumab s.c. Substudie teilnehmen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 600 mg Einheitsdosis. • Gabe: Injektion (randomisiert in das Unterhautfettgewebe des Bauches oder den Oberschenkel). • Ablaufplan: an Tag 1 q 21; 14x bei Patientinnen im EnPC-Arm oder 15x bei Patientinnen im dtEC-dtD-Arm. • Pharmazeutischer Hersteller: Roche Pharma.
<p>Weitere Prüfsubstanzen</p>	<p>Epirubicin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 150 mg/m^2 (EnPC) oder $38\text{-}120 \text{ mg/m}^2$ (dtEC-dtD). • Gabe: i.v. über 20 min via Katheter zur subclaviaren Vene oder via implantiertes Portsystem. • Schedule: an Tag 1 q Tag 15 für 3 (EnPC) oder 4 (dtEC-dtD) Zyklen. • Pharmazeutische Hersteller: verschiedene. <p>Cyclophosphamid</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 2000 mg/m^2 (EnPC) oder $450\text{-}1200 \text{ mg/m}^2$ (dtEC-dtD). • Gabe: i.v. über 120 (EnPC) oder 60 (dtEC-dtD) min. • Schedule: an Tag 1 q Tag 15 für 3 (EnPC) oder 4 (dtEC-dtD) Zyklen.

	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmazeutische Hersteller: verschiedene. <p>Docetaxel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 60-100 mg/m² (dtEC-dtD). • Gabe: i.v. über 60 min. • Ablaufplan: an Tag 1 q Tag 15 für 4 Zyklen. • Pharmazeutische Hersteller: verschiedene. <p>Das Eskalationsschema (Steigerung oder Reduktion der Dosis) während der dtEC-dtD-Behandlung sollte den im Prüfplan definierten Toxizitätskriterien folgen. Dosisreduktionen oder -verschiebungen während der EnPC-Gabe sollten bei bestimmten unerwünschten Ereignissen gemäß der Prüfplan-definierten Angaben erfolgen.</p> <p><i>Für neoadjuvante Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs</i></p> <p>Pertuzumab (optional)</p> <p>Initialdosis 840 mg i.v., danach 420 mg i.v. alle 3 Wochen</p> <p>Trastuzumab</p> <p>Initialdosis 8 mg/kg Körpergewicht i.v., danach 6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen.</p> <p>Trastuzumab i.v. und optional Pertuzumab i.v. werden gleichzeitig alle drei Wochen ab Beginn der Gabe von nab-Paclitaxel im EnPC-Arm bzw. ab Beginn der Gabe von dosisdicht/dosiseskaliert Docetaxel im dtEC-dtD-Arm bis zur Operation gegeben. Postoperativ wird die Gabe von Trastuzumab bis zu einer Gesamtdauer von einem Jahr entweder mit Trastuzumab s.c. im Rahmen der Trastuzumab s.c. Substudie oder mit Trastuzumab i.v. fortgesetzt.</p> <p><i>Für adjuvante Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs</i></p> <p>Trastuzumab</p> <p>8 mg/kg i.v. Initialdosis, danach 6 mg/kg i.v. bei dreiwöchentlicher Gabe</p> <p>Trastuzumab i.v. wird ab Beginn der Gabe von nab-Paclitaxel im EnPC-Arm bzw. ab Beginn der Gabe von dosisdicht/dosiseskaliert Docetaxel im dtEC-dtD-Arm bis zur Operation gegeben. Postoperativ wird die Gabe von Trastuzumab bis zu einer Gesamtdauer von einem Jahr entweder mit Trastuzumab s.c. im Rahmen der Trastuzumab s.c. Substudie oder mit Trastuzumab i.v. fortgesetzt.</p>
Weitere Standard- und Begleitmedikation	<p>Radiotherapie und endokrine Behandlung sollten gemäß den aktuellen AGO-Leitlinien erfolgen und erst nach Ende der Chemotherapie bzw. Operation beginnen.</p> <p>Pegfilgrastim 6 mg s.c. an Tag 2 als Primärprophylaxe wird im EnPC-Arm und im dtEC-dtD-Arm gegeben. Ciprofloxacin wird an den Tagen 5-12 während der Cyclophosphamid-Gabe im EnPC-Arm und während der dosisdichten Epirubicin-Cyclophosphamid-Gabe im dtEC-dtD-Arm gegeben.</p>
Run-In Phase	Die ersten 35 Patientinnen im EnPC-Arm werden mit einer Dosis von 300

mg/m² nab-Paclitaxel q2w unter G-CSF-Gabe behandelt. Wenn weniger als vier Patientinnen eine periphere Neuropathie Grad 3 und weniger als vier Patientinnen eine febrile Neutropenie erleiden bis die ersten 15 Patientinnen 3x Epirubicin und 3x nab-Paclitaxel erhalten haben (zusätzliche 20 Patientinnen werden in diese Dosisstufe rekrutiert, um eine Unterbrechung der Rekrutierung zu vermeiden), wird die Dosis von nab-Paclitaxel für die folgenden Patientinnen auf 330 mg/m² erhöht. Wiederum werden 35 Patientinnen mit dieser Dosis analysiert: wenn weniger als vier periphere Neuropathien Grad 3 und weniger als vier febrile Neutropenien auftreten bis weitere 15 Patientinnen 3x Epirubicin und 3x nab-Paclitaxel komplett erhalten haben, wird dies die Dosis sein, die für alle weiteren Patientinnen verwendet werden wird. Auch hier werden wiederum 20 weitere Patientinnen zu dieser Dosis randomisiert, um eine Rekrutierungsunterbrechung zu vermeiden. Wenn periphere Neuropathien Grad 3 bzw. febrile Neutropenien bei den ersten 15 Patientinnen vier- oder fünfmal auftreten, wird die Dosierung beibehalten. Wenn periphere Neuropathien Grad 3 bzw. febrile Neutropenien mehr als fünfmal auftreten, wird die Dosierung von nab-Paclitaxel q2w für alle weiteren Patientinnen auf 260 mg/m² reduziert. Wenn vier- oder fünfmal periphere Neuropathien Grad 3 bzw. febrile Neutropenien bei 330 mg/m² auftreten, ist die finale Dosis von nab-Paclitaxel 300 mg/m².

Während der bereits abgeschlossenen Run-In Phase wurde die Dosis nab-Paclitaxel 330 mg/m² ermittelt.



**Primärer
Endpunkt**

Das invasiv-krankheitsfreie Überleben (IDFS) ist definiert als die Zeitdauer zwischen Randomisation und dem ersten Ereignis (Lokalrezidiv, Regionärrezidiv, Fernmetastase, Tod durch Brustkrebs, Tod aus anderem Grund, Tod aus unbekannter Ursache, zweiter primärer invasiver Nicht-Brustkrebs) und werden nach dem Studienende anhand der Daten der GBG-Patientinnen-

	<p>selbstauskunft analysiert.</p> <p>Die medianen Überlebenszeiten (95% CI) werden anhand der Kaplan-Meier-Kurve bestimmt und mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test verglichen. Eine univariate und multivariate Cox-Regression wird benutzt, um das Hazard Ratio für Stratifikationsmerkmale und andere Faktoren basierend auf der ITT-Population zu adjustieren (Behandlungsgruppe, Alter, Tumorgröße, Grad, histologischer Typ Ki-67).</p> <p>Ein geschlossener Test wird durchgeführt, bei dem zuerst auf Nicht-Unterlegenheit getestet wird. Der EnPC-Arm wird im Vergleich zu dtEC-dtD als nicht-unterlegen definiert, wenn 95% CI für das Hazard Ratio 1,05 ausgeschlossen werden kann (5%-Nicht-Unterlegenheitsgrenze). Nur bei Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit wird der Test auf Überlegenheit durchgeführt.</p>
<p>Sekundäre Endpunkte</p>	<p>LRRFS, RRFs, LRFS, DDFS und OS sind definiert als die Zeitdauer zwischen Randomisation und dem ersten Ereignis und werden nach dem Studienende anhand der Daten der GBG-Patientinnenselbstauskunft analysiert.</p> <p>Die mediane Überlebenszeit (95% CI) wird anhand der Kaplan-Meier-Kurve ermittelt. Das univariate und multivariate Cox Hazard Model wird verwendet, um die Hazard Ratio für die oben erwähnten Stratifikationsfaktoren und die oben definierten Kovariablen sowie für die pathologische Komplettremission zu berechnen.</p> <p>Verträglichkeit und Sicherheit</p> <p>Es erfolgt eine Auswertung der beiden Behandlungsarme gemäß der Anzahl der Patientinnen deren Behandlung reduziert, verschoben oder vorzeitig abgebrochen werden musste. Der Grund der Beendigung schließt Aspekte der Effektivität (z.B. Beendigung wegen eines Fortschreitens der Krankheit), Sicherheit (z.B. Beendigung wegen eines unerwünschten Ereignisses) und Compliance (z.B. Beendigung wegen eines Rückzugs der Einwilligung der Patientin) ein. Die Gründe für eine vorzeitige Beendigung werden nach dem Hauptgrund kategorisiert und in Häufigkeitstabellen zusammengefasst. Die Sicherheit nach Toxizitätsgraden ist definiert lt. NCI-CTCAE Version 4.0.</p> <p>Pathologische Komplettremission (pCR) der Brust und Lymphknoten</p> <p>Die pCR ist definiert als kein mikroskopischer Nachweis von verbliebenen invasiven oder nicht-invasiven lebensfähigen Tumorzellen in allen resezierten Proben der Brust bzw. der axillären Lymphknoten (ypT0/ypN0).</p> <p>Das pathologische Ansprechen wird anhand des entnommenen Brust- bzw. Lymphgewebes aus allen durchgeführten Operationen bewertet.</p> <p>Patientinnen mit einer negativen Sentinel Node-Biopsie vor dem Therapie-start und ohne Axilla-Operation nach der neoadjuvanten Chemotherapie werden als pCR gewertet falls keine invasiven Tumorzellen im entnommenen Brustgewebe detektiert wurden. Patientinnen mit histologisch/zytologisch</p>

	<p>positiven Lymphknoten vor dem Therapiestart und ohne Axilla-Operation nach der Chemotherapie werden als nicht-pCR gewertet. Patientinnen mit einer positiven Sentinel Node-Biopsie vor dem Therapiestart und ohne verbleibende invasive Tumorzellen im entnommenen Brustgewebe und Lymphknoten nach der Chemotherapie werden als pCR gewertet.</p> <p>Translationale Forschung</p> <p>Explorative Analysen werden durchgeführt werden, um mögliche Beziehungen zwischen Überleben und Biomarkern zu finden. Patientinnen, die die Biomarker nicht aufweisen, werden bei der jeweiligen Analyse nicht einbezogen.</p>
Statistische Methoden	<p>Eine 'Intent-to-treat' (ITT) - Analyse wird für alle Patientinnen durchgeführt. Zusätzlich erfolgt eine 'Per-protocol' (PP) - Analyse, deren detaillierte Definition im Statistischen Analyse-Plan genannt ist.</p> <p>Eine Zeit-getriggerte finale Effektivitätsanalyse wird 45 Monate nach Rekrutierungsende durchgeführt. Es wird erwartet, dass zu diesem Zeitpunkt 797 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>Zwei Sicherheitszwischenauswertungen sind geplant, sobald 200 bzw. 900 Patientinnen ihre Chemotherapie beendet haben. Zu jeder Zwischenauswertung wird das Protocol Board nach der Empfehlung des IDMC entscheiden, inwieweit der Risiko-Nutzen-Vergleich zwischen den Armen ein Fortführen der Studie erlaubt.</p> <p>Die Kalkulation der Patientinnenanzahl basiert auf folgenden Annahmen: das DDFS nach 5 Jahren bei Patientinnen, die dtEC-dtD erhalten haben, beträgt vermutlich 75%. Es wird erwartet, dass hier eine Verbesserung des IDFS um 4% auf 79% (Hazard Ratio: 0,891) nach 5 Jahren bei jenen Patientinnen eintritt, die EnPC erhalten haben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für ein falsch positives Ergebnis (α) wird auf 5% gesetzt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für ein falsch negatives Ergebnis (β) wird auf 20% gesetzt. Damit ist die Aussagekraft der Studie bezüglich des klinisch relevanten Unterschiedes auf 80% festgesetzt. Die allgemeine exponentielle Drop-Out Rate beträgt 5%.</p> <p>Der Rekrutierungszeitraum, in dem Patientinnen in die Studie aufgenommen werden, beträgt 66 Monate. Die Nachbeobachtungszeit nach dem Rekrutierungsende bis zur finalen Datenauswertung beträgt 60 Monate. Eine Interim-Analyse nach O'Brien-Fleming ist etwa 65 Monate nach Rekrutierungsbeginn geplant, wenn 50% der Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>Die Gesamtzahl der für die Studie zu randomisierenden Patientinnen beträgt etwa 2886 Patientinnen.</p>
Zentrenanzahl	130 Zentren in Deutschland.
Zeitraum der Rekrutierung	Ca. 66 Monate (Q-II 2012 – Q-IV 2017).

Studiendauer	Ca. 6 Jahre (66 Monate Rekrutierung + 4,5 Monate Behandlungsdauer).
Nachbeobachtung	Es ist keine studienspezifische Behandlung oder Untersuchung nach dem Ende der Chemotherapie bzw. der subkutanen Gabe von Trastuzumab (falls die Patientin an der Trastuzumab s.c. Substudie teilnimmt) geplant. Daher ist die Nachbeobachtung nicht Teil dieser Studie. Informationen über den Gesundheitszustand der Patientinnen werden jedoch mittels der GBG-Patientinnenselbstauskunft erhoben.

Studiendesign

