



Randomized, open-label, phase II study comparing the efficacy and the safety of cabazitaxel versus weekly paclitaxel given as neo-adjuvant treatment in patients with operable Triple Negative or luminal B/HER2 normal Breast Cancer (GENEVIEVE)

GBG 74

EudraCT No.: 2012-003330-16

Zusammenfassung des Prüfplans (Version 4, 24.10.2012)

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.

Deutsche Zusammenfassung

| | |
|------------------------|--|
| Titel | Eine randomisierte, offene, Phase II Studie zum Vergleich der Effektivität und Sicherheit von Cabazitaxel mit wöchentlich gegebenen Paclitaxel als neo-adjuvante Behandlung von Patienten mit operablen Triple-Negativen oder Luminal B/HER2 normalen Mammakarzinom (Genevieve) |
| Studiencode | GBG 74 |
| EudraCT Nummer | 2012-003330-16 |
| Sponsor | GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg |
| Phase | Randomisierte Phase II |
| Rationale | <p>Cabazitaxel ist ein neues Taxan, und somit ein Mikrotubulin-Inhibitor. Es hemmt in der Zellteilungsphase die Ausbildung des Spindelapparats und führt somit zum Zelltod (Mitosehemmer). Cabazitaxel ist eng mit den bekannten Taxanen verwandt. Im Gegensatz zu Paclitaxel und Docetaxel ist Cabazitaxel aber kein Substrat des P-Glykoprotein, welches eine wichtige Rolle bei der Ausbildung von Resistenzen der Tumorzellen gegenüber Zytostatika spielt.</p> <p>Der Nachweis eines verlängerten Überlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Mitoxantron und Prednisolon bei Docetaxel-vorbehandelten Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakrebs führte zur Marktzulassung der Substanz. Es zeigte ein günstigeres Nebenwirkungsprofil mit einer bemerkenswert niedrigen Rate von Alopezie.</p> <p>In der Genevieve Studie wird Cabazitaxel mit einer wöchentlichen Paclitaxel Behandlung verglichen, das derzeit am häufigsten zur Behandlung von Brustkrebs eingesetzte Chemotherapeutikum. Ein direkter Vergleich im neoadjuvanten Setting ermöglicht eine schnelle und präzise Bestimmung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cabazitaxel, um zu entscheiden, in wie weit die Weiterentwicklung dieses Taxoid zur Brustkrebsbehandlung sinnvoll ist.</p> |
| Primäre Ziele | Vergleich der Rate pathologischen Komplettremission (pCR) in der Brust (ypT0/is ypN0/+) bei Patienten mit operablen Triple-Negativen oder Luminal B/HER2 normalen Brustkrebs, die entweder mit Cabazitaxel oder wöchentlich Paclitaxel behandelt wurden. |
| Sekundäre Ziele | <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der pCR-Raten pro Behandlungsarm separat für die stratifizierten Subgruppen. • Bestimmung der objektiven Ansprechrate (ORR) in der Brust gemäß den WHO Kriterien. • pCR Rate von ypT0 ypN0. • pCR Rate von ypT0/is ypN0. |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • pCR Rate von ypN0. • 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. • Rate der brusterhaltenen Operationen. • Bestimmung der Toxizität (NCI CTCAE V4.03) und der Compliance in beiden Behandlungsarmen. • Bestimmung des invasiven, lokoregional Rezidiv-freien Überlebens (LRRFS), des Fernmetastasen-freien Überlebens, (DDFS), des invasiv krankheitsfreien Überlebens (IDFS) und des Gesamtüberlebens (OS). • Untersuchung von Biomarkern und Profile zur potentiellen differenzierten Vorhersage des Ansprechens. |
| <p>Studiendesign und Behandlung</p> | <p>Dies ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte, nicht verblindete Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 4 Zyklen im dreiwöchentlichen Abstand Cabazitaxel vs. 12 wöchentlichen Gaben Paclitaxel als Bestandteil neoadjuvanter Therapie von operablem triple negativen oder Luminal B/HER2-normalen Brustkrebs. Die Randomisierung erfolgt nach einer 1:1 Ratio.</p> <p>Stratifikationsfaktoren für die Randomisierung sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nodal Status (cN0 vs. c(p)N+) • Brustkrebs-Subtyp (TNBC vs. LuminalB/HER2 normal) <p>In beiden Studienarmen wird die Behandlung bis zur Operation, Vorliegen eines Progress, inakzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligung des Patienten durchgeführt.</p> |
| <p>Einschlusskriterien</p> | <p>Patienten können nur bei Erfüllung folgender Ein- und Ausschluss-Kriterien 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 bestätigtes, unilaterales oder bilaterales primäres Mammakarzinom der Brust. Eine Feinnadelaspiration 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 |

| | |
|--|---|
| | <p>Durchmesser. Die Läsion muss in 2 Dimensionen, vorzugsweise im Ultraschall, messbar sein.</p> <ul style="list-style-type: none">• Erkrankungsstadium:<ul style="list-style-type: none">- cT3 oder- cT2 oder- cT1c und cN+ oder- cT1c und pN_{SLN}+ oder• Bei Patienten mit multifokalem oder multizentrischem Karzinom wird die Läsion mit dem größten Durchmesser gemessen.• Zentral bestimmter triple negativer oder Luminal B/HER-2-normaler Subtyp. ER/PR-negativ ist definiert als <1% gefärbter Zellen. HER2-negativ ist definiert als HercepTest IHC 0+, 1+ oder IHC 2+ und FISH/SISH/CISH (ratio <2.0). Luminal B ist definiert als ER und/Oder PgR positiv und > 14% Ki-67 gefärbter Zellen. Das Formalin-fixierte, in Paraffin eingebettete (FFPE) Gewebepblock der Stanzbiopsie muss vor Randomisation an die Pathologie der Charité Berlin gesendet werden.• Alter ≥ 18 Jahre.• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status: 0 or 1.• Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten.• Laboruntersuchungen:<ul style="list-style-type: none">- Hämoglobin > 9 g/dL- Neutrophile (ANC) > 1.5 x 10⁹/l- Thrombozyten > 100 x 10⁹/L- ASAT (SGOT) und/oder ALAT (SGPT) < 2.5 x oberer Normalwert- Gesamt-Bilirubin < 1.0 x oberer Normalwert- Serum Kreatinin < 1.5 x oberer Normalwert. Wenn Kreatinin 1.0-1.5 x oberer Normalwert, wird die Kreatinin-Clearance entsprechend der CKD-EPI Formel berechnet und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 mL/min werden ausgeschlossen (siehe Appendix 2 für Formel).• Negativer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) innerhalb von 14 Tagen vor Randomisation bei allen Frauen im gebärfähigen Alter.• Komplette Staging-Untersuchungen innerhalb von 3 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. |
|--|---|

| | |
|----------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen müssen für die Diagnostik, Therapie und das Follow-up bereit und verfügbar sein. |
| Ausschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Chemotherapie gegen eine maligne Erkrankung, inklusive Strahlentherapie. • Vorbestehende ipsi- / oder kontra-lateraler invasiver Brustkrebs. • Lokal fortgeschrittenes Stadium inklusive N3 oder metastasiertes Stadium. • Frühere Krebserkrankung mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 5 Jahren (ausgenommen CIS der Cervix oder andere in situ Krebserkrankungen und nicht-melanomatöses Karzinom der Haut). • Klinisch signifikante (d.h. aktive) kardiovaskulären Erkrankungen, einschließlich Schlaganfall (≤ 6 Monate vor der Randomisierung), Myokardinfarkt, arteriellen thromboembolische Ereignissen (≤ 6 Monate vor der Randomisierung), instabile Angina pectoris, New York Heart Association (NYHA) \geq Grad 2 Herzinsuffizienz und/oder Bluthochdruck, schwere Herzrhythmusstörungen welche nicht behandelt werden oder Medikation während der Studie erfordern welche die Regelmäßigkeit der Studienbehandlung beeinträchtigen könnten. • Jede schwere akute oder chronische Erkrankung, welche die Fähigkeit des Patienten zu der Studie zu beteiligen oder die Studie in Ihrem Ablauf stören bzw. die Interpretation der Ergebnisse der Studie beeinflusst (z. B. signifikante neurologische oder psychiatrische Erkrankungen wie Psychosen, Demenz oder Anfälle). • Bestehende, aktive Infektion. • Bestehende Hormontherapie muss vor der Aufnahme in die Studie abgebrochen werden. • Unfähigkeit oder Unwille die Studienvisiten, die Behandlung, Untersuchungen und die Vorgaben des Prüfplans einzuhalten. • Einnahme eines Virus-Impfstoffes innerhalb von 8 Wochen vor der Aufnahme in die Studie. • Die gleichzeitige Behandlung mit einer anderen experimentellen Medikament oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn. • Notwendige Strahlentherapie zeitgleich zur Chemotherapie. Patienten, die Bestrahlung der Brust- oder Brustwand nach der Operation erhalten können an der Studie teilnehmen. • Schwangere oder stillende Patientinnen. • Frauen im gebärfähigen Alter welche keine adäquate und effektive, nicht-hormonelle Kontrazeption (Barriere-Methoden, intra-uterine kontrazeptive Pessare, Sterilisierung) während der Studientherapie und während |

| | |
|---------------------|---|
| | <p>der 6 Monate nach der letzten Einnahme der Therapie anwenden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Hypersensitivitätsreaktion (Grad ≥ 3) bei Polysorbat 80 oder gegen eine der Prüfsubstanzen oder einen der im Protokoll aufgeführten Begleitstoffe. • Gleichzeitige oder geplante Behandlung mit starken Inhibitoren oder starken Induktoren von Cytochrom P450 3A4/5 (eine zweiwöchige Wash-out-Periode ist bei Patienten nötig, die bereits eine solche Behandlungen erhalten haben) (siehe Anhang 3). • Kontraindikationen für den Einsatz von Kortikosteroiden. • Eine symptomatische periphere Neuropathie Grad ≥ 2 (National Cancer Institute gemeinsame Terminologie Criteria [NCI CTCAE] v.4.03). |
| Prüfsubstanz | <p>Cabazitaxel 25 mg/m² IV (Tag 1) alle 3 Wochen (Zyklus) als eine einstündige i.v. Gabe über insgesamt bis zu 4 Zyklen bei einer Gesamtbehandlungsdauer von 15 Wochen vor Operation.</p> <p>Cabazitaxel wird als sterile, nicht pyrogene, nichtwässrige gelblich bis bräunlich-gelbe Lösung in einem 15 ml Klarglas-Durchstechflasche geliefert, verschlossen mit einen grauen Stopfen, der mit einer Aluminiumkappe mit einem hellgrünen Flip-off Verschluss aus Kunststoff versiegelt ist.</p> <p>Eine Durchstechflasche enthält, in 1,5 ml Wasser- und lösungsmittelfreien Lösung, 60 mg Cabazitaxel.</p> <p>Das Füllvolumen wurde gewählt, um ein Auffüllen zu ermöglichen, [z.B., 1,5 ml (Nominalvolumen) + 0,33 ml].</p> <p>Das Auffüllen wurde bestimmt, um sicherzustellen, dass eine 10 mg/ml-Konzentration in der Vormischung erhalten wird, und dass 60 mg-Dosis entnommen werden kann.</p> <p>Lösungsmittel:</p> <p>Das Lösungsmittel, das zur Herstellung der Vormischung verwendet wird, ist eine sterile, nicht-pyrogene Lösung für Injektionszwecke, die ein 13% w / w-Verhältnis von 95% Ethanol enthält. Diese Lösung wird in einem 15 ml Klarglas-Durchstechflasche, verschlossen und mit einem grauen Stopfen, der mit einer goldfarbenen Aluminiumkappe mit einem farblosen Flip-off-Verschluss aus Kunststoff versiegelt ist.</p> <p>Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.</p> <p>Jede Durchstechflasche ist maximal gefüllt, um sicher zu stellen, dass eine 10 mg/ml-Konzentration in der Vormischung erhalten ist, und dass eine 60 mg-Dosis entnommen werden kann [z.B., 4,5 ml (Nominalvolumen) + 1,77 ml].</p> <p>Jede Durchstechflasche Cabazitaxel muss mit dem gesamten Inhalt einer Durchstechflasche Lösungsmittel verdünnt werden.</p> |

| | |
|--|--|
| Andere Substanzen | <p>80 mg/m² Paclitaxel als 1-stündige i.v. Infusion. Die Patienten erhalten wöchentlich (Tage 1, 8, 15) die Paclitaxel Gaben für maximal 12 Infusionen (entsprechend 12 Wochen) bei maximal 4 Zyklen über eine maximale gesamte Behandlungsdauer von 15 Wochen vor der Operation (1 Zyklus = 3 Wochen).</p> <p>Paclitaxel wird am Prüfzentrum nach den Empfehlungen der Hersteller eingesetzt.</p> |
| Untersuchtes Patientenkollektiv | <p>Es werden alle Patienten als randomisiert gewertet, die ihr Einverständnis erteilt haben an dieser Studie teil zu nehmen und die durch das web-basierte Datenerfassungssystem eine Randomisierungsnummer erhalten haben.</p> <p><u>Population aller randomisierten und behandelten Patienten für die Wirksamkeitsanalyse:</u> alle randomisierten Patienten, die mindestens einen (auch unvollständigen) Teil der Studienbehandlung erhielten. Dies ist die primäre Patientengruppe für alle Wirksamkeitsanalysen. Die Patienten werden nach der randomisierten Behandlung analysiert.</p> <p><u>Population „Intent to Treat (ITT)“ für Wirksamkeitsanalyse:</u> alle randomisierten Patienten (einschließlich Patienten die mit der Behandlung nicht begonnen haben). Diese Population wird nur für einige unterstützende Wirksamkeitsanalysen genutzt. Die Patienten werden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.</p> <p><u>Population Auswertbarer Patienten (EP) für Wirksamkeitsanalyse:</u> Teilmenge aller randomisierten und behandelten Patienten, die aus allen behandelten Patienten mit pathologischer Beurteilung besteht. Diese Population wurde gewählt für unterstützende Wirksamkeitsanalysen der pathologischen Remission.</p> <p><u>Population aller randomisierten und behandelten Patienten für Sicherheitsanalyse:</u> siehe Definition im vorherigen Abschnitt (<u>Population aller randomisierten und behandelten Patienten für die Wirksamkeitsanalyse</u>). Die Patienten werden nach der tatsächlich empfangenen Behandlung analysiert. Dies ist die einzige Population für alle Sicherheitsanalysen.</p> <p>Darüber hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht randomisierte, aber behandelte Patienten gehören zur Population der Sicherheitsanalyse, aber ihre Sicherheitsdaten werden separat dargestellt. • Randomisierte Patienten, bei denen unklar ist, ob sie die Studienmedikation genommen haben, werden in die Sicherheitsanalyse als randomisierte Patienten einbezogen. • Patienten, die unterschiedliche Behandlungen erhalten haben, |

| | |
|---|--|
| | <p>werden dem Arm A zugewiesen.</p> <p><u>Sub-Studienpopulation Translationale Forschung</u>: eine Teilmenge der randomisierten und behandelten Patienten mit verfügbaren molekularbiologische Parameter vor der ersten Studienmedikation. Alle Analysen mit dieser Patientengruppe werden die erhaltenen Behandlungen zugrunde gelegt.</p> |
| <p>Primärer Endpunkt und Analyse</p> | <p>Sofern nicht anders angegeben, werden die Wirksamkeitsanalysen in der gesamten Kohorte durchgeführt und entsprechend der Subtypklassifikationen (TNBC und luminalen B/HER2 normal) und Nodalstatus wiederholt.</p> <p>Primäre Endpunkt ist die pCR-Rate definiert als die vollständige Abwesenheit invasiver Karzinomanteile bei der histopathologischen Untersuchung des OP-Präparats der Brust unabhängig von Lymphknotenbefall (ypT0/Tis, ypN0 / +) basierend auf einer unabhängigen, zentral verblindet durchgeführten Zweitbefundung des originären pathologischen Berichts.</p> <p>Die Befundung berücksichtigt allen entnommene Gewebe (Brust- und Lymphgewebe) von allen durchgeführten Operationen. Patienten, bei denen der Regressionsgrad nicht bestimmt werden kann (z. B. Patienten, bei denen die Histologie nicht auswertbar ist) werden im Nenner mitgezählt, d.h. diese Patienten beeinflussen die Erfolgsrate in der gleichen Weise wie Therapieversager.</p> <p>Analyse primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse: <p>Die pCR-Raten für jede Behandlungsgruppe werden mit ihren 95% Konfidenzintervall berechnet und verglichen (10% einseitige korrigierte Chi-2-Test für Proportionen mit Stetigkeitskorrektur).</p> <p>Ein zweiseitiges 80%-Konfidenzintervall für die Unterschiede in den pCR-Raten zwischen Behandlungsgruppen wird berichtet. Nicht auswertbare Patienten werden als Non-Responder (nicht pCR) berücksichtigt.</p> • Sekundäre Analysen: <p>Ein zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall für die Unterschiede in den pCR-Raten zwischen Behandlungsgruppen wird berichtet (hauptsächlich zur Veröffentlichung bestimmt).</p> <p>Die folgenden Sensitivitätsanalysen werden auf Basis der ITT -und der EP Population durchgeführt: die pCR-Raten für jede Behandlungsgruppe mit ihrem 95%-Konfidenzintervall wird berechnet (kein formaler statistischer Vergleich). Es wird ein zweiseitiges 80% und 95%-Konfidenzintervall für die Unterschiede in der pCR-Raten zwischen Behandlungsgruppen gezeigt.</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>Die folgenden Subgruppen-Analysen werden entsprechend den zentral bestätigtem Subtypen (TNBC und luminalen B/HER2 normal) und Nodalstatus durchgeführt: die pCR-Raten für jede Behandlungsgruppe mit ihrem 95%-Konfidenzintervall wird berechnet (kein formaler statistischer Vergleich). Es wird ein zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall für die Unterschiede in der pCR-Raten zwischen Behandlungsgruppen wird angegeben.</p> <p>Ene multivariate logistische Regression wird für pCR durchgeführt, um für die Stratifikationsfaktoren und anderen bekannten Faktoren wie Alter, Tumorgroße, Grading anzupassen.</p> |
| <p>Sekundärer Endpunkt und Analyse</p> | <p>Sekundäre kurzfristige Wirksamkeits-Endpunkte (ypT0 ypN0; ypT0/is ypN0; YPT(alle) ypN0) werden als Raten in jeder Behandlungsgruppe zusammengefasst, ein zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall nach Pearson und Clopper wird berechnet, und ein Kontinuität-korrigierender Pearson χ^2-Test mit Stetigkeitskorrektur durchgeführt, um die Differenz der Raten in Behandlungsgruppen zu beurteilen; diese Tests werden als explorativ eingestuft.</p> <p>Brusterhaltungsrate wird definiert als Tumorektomie, Segmentektomie oder Quadrantektomie.</p> <p>Das klinische Ansprechen (c) und Ansprechen nach Bildgebung (i) wird nach dem zweiten Zyklus und vor der Operation durch körperliche Untersuchung und bildgebende Verfahren bewertet. Die Sonographie ist die bevorzugte Untersuchung. Wenn die Sonographie keine valide Ergebnisse liefern kann oder nicht ausgeführt wurde, können andere bildgebende Untersuchungen mit der folgenden abnehmender Priorität zum Einsatz gebracht werden: MRI, Mammographie, Computertomogramm. Das gleiche bildgebende Verfahren sollte für die Messung vor, während und nach der Behandlung verwendet werden. Das Ansprechen des Tumors wird entweder als partielles Ansprechen (PR) oder eine komplette Remission (CR) nach den Kriterien der WHO (siehe Abschnitt 21,7) definiert. CR ist definiert als Abwesenheit von allen Erkrankungszeichen der Brust vorzugsweise bestätigt durch Ultraschall und / oder MRI, oder wenn nicht möglich, durch Mammographie oder körperliche Untersuchung. Eine Reduktion des Produkts der zwei größten senkrechten Durchmesser des primären Tumorgroße von 50% oder mehr wird als partielle Remission (PR), ein Anstieg von 25% oder mehr oder eine neue Läsion als Krankheitsprogression (PD) definiert, und alle übrigen Szenarien als Krankheitsstabilisierung (NC) definiert. Lymphknoten werden nicht berücksichtigt. Für diese bestimmten Wirksamkeits-Kategorien (Komplettremission, partielle Remission, stabile Erkrankung oder Progression) wird der Anteil der Patienten mit Erfolg ermittelt und entsprechende Konfidenzintervalle berechnet.</p> |

| | |
|---------------------------------|---|
| | <p>LRRFS, RRFS, LRFS, DDFS, IDFS und OS sind definiert als Zeitspanne zwischen der Registrierung und dem ersten Event (siehe 15.5, Table 7) und wird nach dem Ende der Studie durch Hinzunahme von Daten GBG Patienten-Followup-Registers ausgewertet. Basierend auf der Population aller randomisierten und behandelten Patienten für die Wirksamkeitsanalyse -, werden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Die mediane Überlebenszeit (und 95%-Konfidenzintervall) wird berichtet. Ein Univariate und multivariate Cox-Regression wird verwendet, um Hazard Ratios für die Stratifizierung Faktor und für die oben definierten Kovariaten anzupassen.</p> <p>Verträglichkeit und Sicherheit: Die Anzahl der Patienten, deren Behandlung reduziert, verschoben oder dauerhaft gegeben werden musste, wird deskriptiv berichtet für beide Behandlungsgruppen. Gründe für einen Therapie-Abbruch sind fehlende Wirksamkeit (z. B. Abbruch wegen Tumorprogression), ungenügende Sicherheit (z. B. Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse) und ungenügende Compliance (z.B. Abbruch aufgrund Widerruf der Patienteneinverständnis). Gründe für einen vorzeitigen Abbruch werden nach dem Hauptgrund kategorisiert und werden in Frequenztabellen dargestellt. Die Sicherheit wird mittels Toxizität-Grad, wie in der NCI-CTCAE Version 4.03 definiert, beschrieben.</p> <p>Translationale Forschung: Explorative Analysen werden durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge zwischen Biomarkern und der Aktivität der Prüfsubstanz zu identifizieren. Das Ziel besteht darin, mögliche prädiktiven kurz- und langfristigen Parameter (pCR, kein therapeutischer Effekt (nach Regression Score 0-1), RFS und OS) zu identifizieren. Fehlende Daten zum Ansprechen werden als „kein Ansprechen“ bewertet.</p> |
| Berechnung Patientenzahl | <p>Wir nehmen 15% pCR Rate im Kontrollarm (GBG-Datenbank). Um eine 10% klinische Verbesserung (d.h. pCR Rate von 25% im experimentellen Arm) mit 10% Signifikanzniveau und 80% Power mithilfe eines einseitigen χ^2-Tests zu entdecken. 163 Patienten pro Arm sind erforderlich.</p> <p>Insgesamt sollen 326 Patienten randomisiert und behandelt werden. Unter der Annahme, dass ca. 2% der Patienten randomisiert, aber nicht behandelt werden, müssen 332 Patienten randomisiert werden.</p> |
| Zentrenanzahl | <p>Es ist geplant, die Studie mit ca. 45 (+10 back-up) Prüfzentren aus Deutschland durchzuführen</p> |
| Rekrutierungszeitraum | <p>Ca. 12 Monate (Q-IV 2012 – Q III 2013)</p> |
| Studiendauer | <p>Ca. 15 Monate (12 Monate Rekrutierung + 3 Monate Therapiedauer)</p> |

| | |
|---------------------------------|---|
| <p>Follow-up-Periode</p> | <p>Da keine studienspezifische Behandlung oder Untersuchung nach Ende der systemischen Therapie geplant ist, sind Operation und Follow-up kein Bestandteil der Studie. Allerdings werden Informationen über den Gesundheitszustand der Patienten entweder anhand der jährlichen Krankenaktenauswertung an den Zentren oder mittels des GBG-Patienten-Followup-Register eingeholt.</p> |
|---------------------------------|---|

