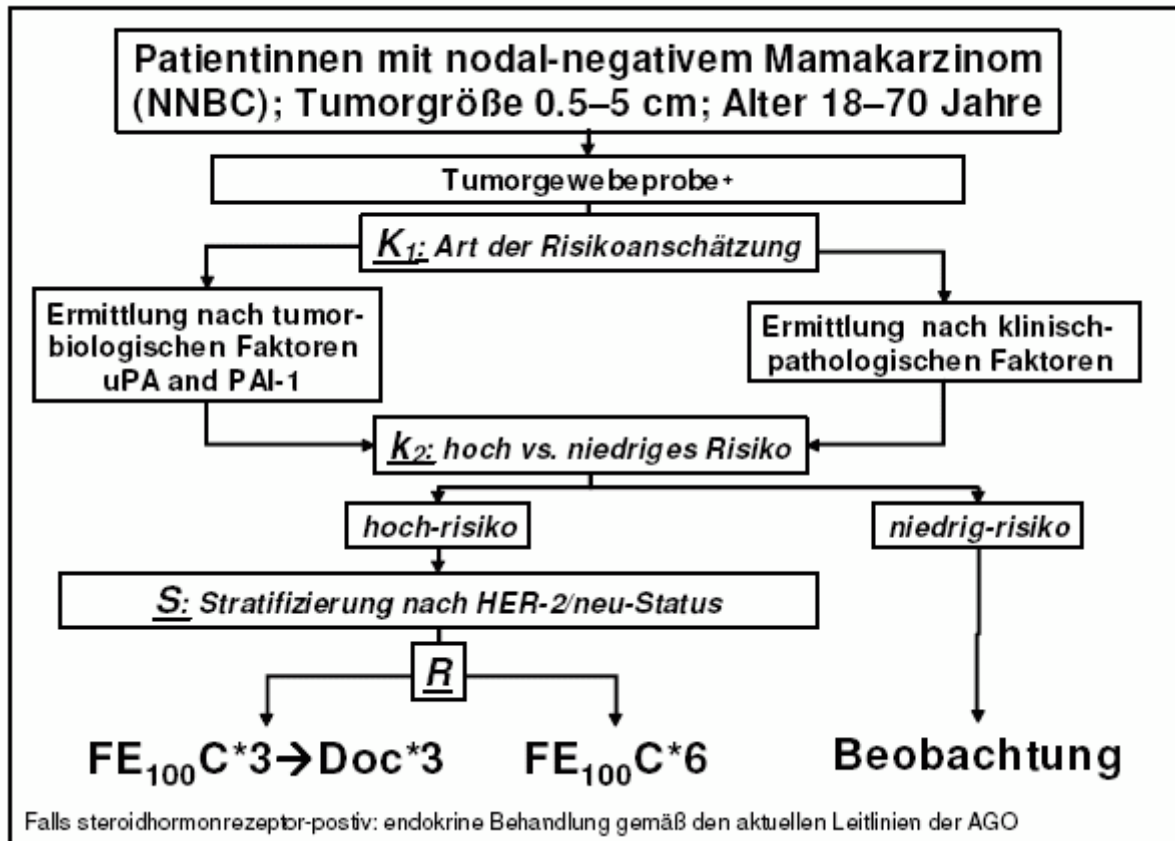


## NNBC-3- Studie

(Zuständig Drs. Born/ Seefried; Study nurse Fr. Cifci)



### Titel der Studie

Randomisierter Vergleich adjuvanter Chemotherapieschemata 6x FEC vs. 3x FEC gefolgt von 3x Docetaxel bei Patientinnen mit nodal-negativem Mamakarzinom und hohem Rezidivrisiko:


Therapieoptimierung und Untersuchung der klinisch-pathologischen Selektionskriterien im Vergleich zu biochemischen Selektionskriterien.

Eine gemeinsame Studie der AGO, der GBG und der EORTC Receptor and Biomarker Group.

Studiencode GBG 42 – NNBC-3

### Hintergrund

Nodal-negative Brustkrebspatientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko sollte eine adjuvante Chemotherapie erspart bleiben. Die Identifikation dieser Untergruppe kann anhand klinischpathologischer oder tumorbiologischer Kriterien erfolgen. Aufgrund ihrer hohen prognostischen Aussagekraft sind die tumorbiologischen Invasionsmarker uPA / PAI-1 (plasminogener Aktivator des Urokinase-Typs und sein Inhibitor PAI-1) potentielle Kandidaten, um das Rezidivrisiko bei nodal-negativem Brustkrebs effektiv abzuschätzen. Die Studie verfolgt das Ziel, die Risikoabschätzung mittels traditioneller klinisch-pathologischer und anhand tumorbiologischer Faktoren zu vergleichen. Außerdem wird eine adjuvante Kombinationstherapie mit FE100C\*6 mit einer sequenziellen Therapie FE100C\*3 \_ Docetaxel\*3 verglichen.

 Klinikum Augsburg	<b>Frauenklinik</b> <b>Gyn-Onko-Studien: NNBC-3-Studie</b>	Mitgelt. Unterlage Stand: 13.10.08 Seite 2 von 5 Revisionsstand: 01
	mi_gyn-onko-studien_nnbc-3-studie_gyna_r01.doc	

## Studienziele

1. Vergleich von FEC\*6 mit FEC\*3\_Doc\*3 bezüglich:
  - • des primären Endpunktes: krankheitsfreies Überleben
  - • der sekundären Endpunkte: Gesamtüberleben, Compliance und Toxizität
  
2. Vergleich der Patientinnen, deren Risiko nach klinisch-pathologischen bzw. biologischen Kriterien als niedrig ermittelt wurde, bezüglich:
  - • des Anteils von Patientinnen mit hohem und niedrigem Risiko
  - • krankheitsfreies Überleben
  - • Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt)

## Studiendesign und Behandlung

Prospektive, randomisierte, open-label, Phase-III-Studie.

Für alle Patientinnen wird der Risikostatus anhand klinisch-pathologischer oder tumorbiologischer Kriterien ermittelt. Patientinnen, deren Risiko nach entweder klinischpathologischen oder tumorbiologischen Kriterien als niedrig klassifiziert wird, werden beobachtet. Patientinnen mit hohem Risiko erhalten eine adjuvante Chemotherapie.

Hochrisiko-Patientinnen werden randomisiert zu:

*Arm A:* FE100C\*6

*Arm B:* FE100C\*3 gefolgt von Docetaxel100\*3

Es erfolgt eine Stratifizierung nach Her-2/neu-Status.


Eine Trastuzumab-Therapie gemäß den aktuellen Leitlinien der AGO Kommission "Mamma" nach Beendigung der Chemotherapie ist erlaubt.

Eine Radiotherapie erfolgt gemäß den aktuellen Leitlinien der AGO Kommission "Mamma". Patientinnen mit hormonrezeptorpositiver Erkrankung erhalten eine endokrine Behandlung gemäß den aktuellen Leitlinien der AGO Kommission "Mamma". In der Hochrisiko-Untergruppe erfolgt die endokrine Behandlung im Anschluss an die Chemotherapie.

Einschlusskriterien 1.

## Einschlusskriterien

1. Histologisch gesichertes primäres Karzinom der Brust.
2. Tumorgröße <sup>3</sup> 0.5 cm und £ 5 cm (pT1b-pT2, pN0, M0).
3. Tumorfremie axilläre Lymphknoten (nodal-negative Erkrankung).
4. Vollständig entferntes Karzinom der Brust (R0) sowie Entfernung von mind. 10 axillären Lymphknoten *oder* entsprechende Sentinel-node-Untersuchung in einem qualifiziertem Zentrum.
5. Gefrorenes Tumorgewebe vorhanden (zur Analyse der biologischen Marker und Mikroarrays, Zentren mit tumorbiologischer Risikoabschätzung). Das Material muss unmittelbar nach der Exzision in flüssigem Stickstoff gelagert werden.
6. Paraffinblöcke oder (wenigstens) pathologische Schnitte des Primärtumors (gefärbt und ungefärbt) sowie der Axilla-Lymphknoten (gefärbt) verfügbar für zentrale Verifizierung.
7. HER-2/*neu*-Bestimmung mittels Immunohistochemie. Patientinnen werden stratifiziert nach HER-2/*neu*-negativ oder HER-2/*neu*-positiv (HER-2/*neu* Score 3+, oder HER-2/*neu* Score 2+ und FISH-positiv).
8. Keine Fernmetastasen.
9. Alter <sup>3</sup> 18 Jahre, £ 70 Jahre.
10. Performance-Status ECOG <2 (WHO Performance Status 0-1).

 Klinikum Augsburg	<b>Frauenklinik</b> <b>Gyn-Onko-Studien: NNBC-3-Studie</b>	Mitgelt. Unterlage Stand: 13.10.08 Seite 3 von 5 Revisionsstand: 01
	mi_gyn-onko-studien_nnbc-3-studie_gyna_r01.doc	

11. Ausreichende Herzfunktion (Echokardiographie: LVEF oder SF im Normalbereich, d.h.  $\geq 55\%$ ).
12. Ausreichende Knochenmarksfunktion (Neutrophile  $> 1.5 \times 10^9 / l$  und Thrombozyten  $> 100 \times 10^9 / l$ )
13. Ausreichende Nieren- (Serumkreatinin  $< 120 \mu\text{mol/l}$  oder  $1,35 \text{ mg/dl}$ ) und Leberfunktion (Serumbilirubin  $< 1 \times \text{UNL}$ , ASAT oder ALAT (SGOT oder SGPT)  $< 2,5 \times \text{UNL}$ )
14. Vor Registrierung/Randomisierung muss eine schriftliche Einwilligungserklärung gemäß ICH/EU GCP und lokalen Bestimmungen vorliegen.

### Ausschlusskriterien

1. Kontraindikation gegen Chemotherapie.
2. Inflammatorischer Brustkrebs, tumorinfiltrierte Axilla-Lymphknoten inkl. Sentinel Node.
3. Andere pathologische Befunde bei Studieneintritt, die das Überleben beeinflussen oder eine Chemotherapie mit FEC oder Docetaxel verhindern.
4. Andere schwerwiegende Erkrankungen, die das Verständnis der Studie, das Teilnahmeeinverständnis sowie die Durchführung der Studie beeinträchtigen würden.
5. Geschätzte Lebenserwartung  $< 10$  Jahre (ungeachtet der Brustkrebsdiagnose).
6. Patientin für Behandlung und follow-up nicht verfügbar.
7. Endokrine Behandlung abweichend von den aktuellen Leitlinien der AGO Kommission "Mamma".
8. Schwangere und stillende Patientinnen (adäquate nicht-hormonelle Empfängnisverhütung ist obligat bei gebärfähigen Frauen).
9.  $> 6$  Wochen seit der OP bei Start der Chemotherapie.
10. Vorbestehende Polyneuropathie.
11. Vorangegangene oder zeitgleiche maligne Erkrankung (inkl. kontralaterales Karzinom der Brust) ausgenommen adäquat behandeltes in-situ-Karzinom der Zervix und Basaliome sowie squamöszellige Karzinome der Haut.
12. Frühere Chemo-, oder Radiotherapie oder endokrine Therapie.

### Effektivitätsanalyse

Eine 'Intent-to-treat'-(ITT)-Analyse wird für alle Patientinnen durchgeführt. Zusätzlich wird eine 'Per-protocol'-Analyse aller prüfplangemäß behandelten Patientinnen durchgeführt. Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach teilnehmendem Zentrum und HER-2/*neu*-Status (negativ vs. IHC 3+ oder FISH positiv)

**Patientenzahl 4000**


**Ende Rekrutierung Januar 2009**

**Nachbeobachtung (Follow-up) bis Juli 2011**

**Endauswertung Januar 2012**

### Die NNBC-3- Studie ist offen.

In diese Studie sind bisher 3000 Patientinnen an mehr als 110 Zentren in Deutschland und Frankreich eingeschlossen worden. Die geplante Patientinnenzahl beträgt insgesamt 4000 (Stand Juni 2008)

 Klinikum Augsburg	Frauenklinik <b>Gyn-Onko-Studien: NNBC-3-Studie</b>	Mitgelt. Unterlage Stand: 13.10.08 Seite 4 von 5 Revisionsstand: 01
	mi_gyn-onko-studien_nnbc-3-studie_gyna_r01.doc	

## Prüfplan Amendment 1

Nachdem ein positives Votum der Ethikkommission des LKP zu Amendment 1 vorlag, trat dieses ab 13.09.2006 in Kraft.

Alle Zentren werden gebeten, darauf zu achten, dass entsprechend des Amendment 1 verfahren wird und nur noch die aktualisierten Formulare benutzt werden. Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an die GBG.

## Wichtige Änderungen durch Amendment 1:

Aktualisierung der Kriterien zur klinisch-pathologischen Risikoklassifizierung entsprechend St. Gallen 2005.

- Altersobergrenze der Patientinnen wurde auf 70 Jahre angehoben.
- Wegfall der uPA/PAI-1-Bestimmung in Zentren, die das Risiko klinisch-pathol. abschätzen.
- Zentrale Nachbestimmung von Her2-ICH-3+-Ergebnissen entfällt.
- Wegfall diverser Untersuchungen für Patientinnen im Beobachtungs- und in den Chemotherapiearmen.
- Rekrutierungsperiode verlängert bis Juni 2009.

## Übernahme des Projektmanagements durch die GBG.

Die German Breast Group beteiligt sich seit 01.04.2006 an der NNBC-3-Studie. In diesem Rahmen ist die GBG Forschungs GmbH ab 01.04.2006 für das Projektmanagement verantwortlich. Daraus ergeben sich für alle Zentren u.a. nachfolgende Änderungen:

**Anlaufstelle für sämtliche Korrespondenzen und Anfragen bezüglich der Studienteilnahme und -durchführung, Fragen zum Prüfplan, SAE-Meldungen, Logistik etc. ist seit dem 01.04.2006 die GBG. Klinische Fragen zu Ein- und Ausschlusskriterien, zur Behandlung etc. sollten weiterhin an die Studienleiter/Protocol Board gerichtet werden.**

## Projektmanagement


### Dr. Mathias Uhlig

GBG Forschungs GmbH  
 Schleussnerstr. 42  
 63263 Neu-Isenburg  
 Telefon: 06102 / 7480-414  
 Fax: 06102 / 7480-440

## Principal Investigators

### Prof. Dr. Nadia Harbeck

Klinikum Rechts der Isar, TU München  
 Studiensekretariat  
 Telefon 089 / 4140 2437  
 Fax: 089 / 4140 4846

 Klinikum Augsburg	Frauenklinik <b>Gyn-Onko-Studien: NNBC-3-Studie</b>	Mitgelt. Unterlage Stand: 13.10.08 Seite 5 von 5 Revisionsstand: 01
	mi_gyn-onko-studien_nnbc-3-studie_gyna_r01.doc	

**Prof. Dr. Christoph Thomssen** (Leiter der klinischen Prüfung)

Universitätsfrauenklinik Halle / Saale

Telefon: 0345 / 557 1847

Fax: 0345 / 557 1501

**Protocol Board**

Prof. Dr. N. Harbeck, München

Dr. C. Meisner, Tübingen

Prof. Dr. G. von Minckwitz, Frankfurt / Main

Dr. M. Schmidt, Mainz

Prof. Dr. C. Thomssen, Halle / Saale

**Impressum**

letzte Änderung 27.05.2008

**Bitte melden Sie alle schwerwiegende unerwünschten Ereignisse (SAEs) innerhalb von 24 h per Fax an die GBG (Fax: 06102 - 798 74 40).** Ein entsprechend aktualisiertes Formular wurde an alle aktiven Zentren verschickt (gerne schicken wir Ihnen auf Anfrage das neue Formular als pdf-Datei). Wir bitten Sie, dafür Sorge zu tragen, dass nur noch dieses neue Formular verwendet wird.

Die GBG wird das Monitoring der Studie übernehmen. Zu einem späteren Zeitpunkt wird ein Monitor der GBG dann Kontakt mit den aktiven Zentren aufnehmen.

**Änderung Laborlogistik (Probenversand zur uPA/PAI-1- und HER-2/neu-Bestätigung): Seit 29.05.2006 gibt es neue Ansprechpartner bei der Firma GO sowie eine neue Kunden-Nummer und neue Formulare.** Gerne schicken wir Ihnen auf Anfrage die aktualisierten Unterlagen erneut zu.