

Ergebnisbericht

**Phase-IIb-Studie zur Erfassung der Effektivität einer
neoadjuvanten Chemotherapie mit Docetaxel, Epirubicin
und Cyclophosphamid (TEC) bei Patientinnen mit primärem
HER-2 neu negativem Mammakarzinom**

NeoTEC-Studie

Bezeichnung der Prüfpräparate: Docetaxel, Epirubicin und Cyclophosphamid

Indikation: Primäres Mammakarzinom

Phase der klinischen Prüfung: IIb

EudraCT-Nummer: 2008-003064-19

Register-Nummer: DRKS00000162

Datum der Fassung: 02.03.2020

Status der Fassung: final 2.0

Leiter der klinischen Prüfung
Dr. med. D. Langanke
St. Elisabeth-Krankenhaus Leipzig,
Brustzentrum
Biedermannstr. 84
04277 Leipzig

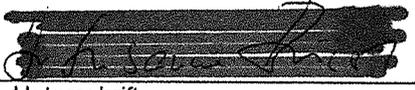
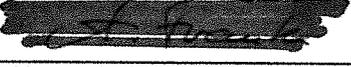
Sponsor: Universität Leipzig
Ritterstr. 26
04109 Leipzig
Vertreten durch
Dr. med. S. Briest
Liebigstr. 20a
04103 Leipzig

Autoren des Abschlussberichtes
Dr. A. Franke
Dr. M. Schwarzkopf
Universität Leipzig
Zentrum für Klinische Studien Leipzig
Härtelstr. 16-18
04107 Leipzig

Studienbeginn: 19.03.2009
Therapieende (primärer Endpunkt): 30.08. 2011
Studienabschluss: 07.07.2016

Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Bevollmächtigter des Sponsors Dr. Susanne Briest	 Unterschrift	<u>6.3.2020</u> Datum
Leiter der Klinischen Prüfung Dr. Dagmar Langanke	_____ Unterschrift	_____ Datum
Biometriker Dr. Annegret Franke	 Unterschrift	<u>17.03.2020</u> Datum
Projektmanager Dr. Marizel Schwarzkopf	 Unterschrift	<u>17.03.2020</u> Datum

Inhaltsverzeichnis

1	Name des Sponsors	4
2	Verwendete Prüfpräparate	4
3	Verwendete Wirkstoffe	4
4	Individuelle Studientabelle	4
5	Studientitel	4
6	Prüfer	4
7	Prüfzentren	4
8	Publikationen	5
9	Studienzeitraum (in Jahren)	5
10	Entwicklungsphase	5
11	Studienziele	6
12	Methodik	6
13	Gesamtzahl Studienteilnehmer	6
14	Diagnose und Haupteinschlusskriterien	6
15	Informationen über Testprüfpräparate	6
16	Dauer der Anwendung	7
17	Informationen über Vergleichsprüfpräparate	7
18	Evaluationskriterien	7
18.1	Wirksamkeit	7
18.2	Sicherheit	8
19	Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren	8
20	Zusammenfassung/ Schlussfolgerungen	8
20.1	Ergebnisse Wirksamkeit	8
20.2	Ergebnisse Sicherheit	10
21	Schlussfolgerungen	22
22	Anhänge	24
22.1	Referenzen	24
22.2	Abbildungen	24

1 Name des Sponsors

Universität Leipzig

2 Verwendete Prüfpräparate	3 Verwendete Wirkstoffe
Farmorubicin® Zulassungsnummer: 42779.00.00	Epirubicin
Taxotere® Zulassungsnummer: EU/1/95/002/003	Docetaxel
Endoxan® Zulassungsnummer: 6035903.00.01	Cyclophosphamid

4 Individuelle Studientabelle

Nicht zutreffend

5 Studientitel

Phase-IIb-Studie zur Erfassung der Effektivität einer neo-adjuvanten Chemotherapie mit Docetaxel, Epirubicin und Cyclophosphamid (TEC) bei Patientinnen mit primärem HER-2 neu negativem Mammakarzinom

6 Prüfer	7 Prüfzentren
Dr. med. Dagmar Langanke	Krankenhaus St. Elisabeth Leipzig, Senologie Biedermannstr.84 04277 Leipzig
Dr. med. Patricia Wuttke Dr. med. Susanne Briest	Universitätsklinikum Leipzig Klinik für Chirurgie Liebigstr. 20 04103 Leipzig Universitätsklinikum Leipzig Brustzentrum Liebigstr. 22 04103 Leipzig
Dr. med. Petra Krabisch	Klinikum Chemnitz Frauenklinik Flemmingstr. 4 09116 Chemnitz
Steffen Dörfel	Gemeinschaftspraxis Göhler/Dörfel, Dresden Leipziger Str. 120 01127 Dresden
Dr. med. Dagmar Guth	Praxis Guth

	Plauener Str. 33a 08525 Kauschwitz
Dr. med. Nidal Gazawi	Praxis Gazawi Karl-Tauchnitz-Str. 3 04107 Leipzig
Prof. Dr. med. Uwe Köhler	Städt. Klinikum St. Georg Leipzig Frauenklinik Delitzscher Str. 141 04129 Leipzig
Dr. med. Bettina Peuser	Praxis Peuser Georg-Schwarz-Str. 53 04179 Leipzig
Onkologische Praxis	sächsischer Landkreis Leipzig
Astrid Schlosser	Klinikum Obergöltzsch Frauenklinik Stiftstr. 10 08228 Rodewisch
Dr. med. Bernd Stubert	Helios Klinikum Schkeuditz, Frauenklinik Leipziger Str. 45 04435 Schkeuditz
Dr. med. Eike Simon	Krankenhaus Torgau Frauenklinik Christianistr. 1 04860 Torgau
Prof. Dr. sc. med. Horst Leitsmann	Praxis Leitsmann/ Lenk Goethestr.21 08060 Zwickau
Dr. med. Peter Jungberg	Praxis Dr. Jungberg FA f. Frauenheilkunde u. Gyn. Onkologie Oberfrohaer Str. 12 09117 Chemnitz-Rabenstein
Dr. med. René Schubert	Praxis für Frauenheilkunde u. Geburtshilfe Gynäkologische Onkologie Silberstr. 31 09481 Scheibenberg

8 Publikationen

Bisher noch keine; ist jedoch geplant.

9 Studienzeitraum (in Jahren)

Das Datum des Ersteinschlusses war 19.03.2009, das Therapieendes des zuletzt eingeschlossenen Studienteilnehmers war 30.08.2011 und das Datum der letzten Visite des zuletzt eingeschlossenen Studienteilnehmers war am 07.07.2016.

10 Entwicklungsphase

Die Phase der klinischen Prüfung ist IIb; die verwendeten Prüfpräparate waren seit Beginn der klinischen Prüfung bereits zugelassen.

11 Studienziele

Primäres Ziel der Studie:

Schätzung der Rate an durch histologische Untersuchung bestätigter kompletter Remission invasiver Tumore der Brust.

Sekundäre Ziele der Studie:

- Bestimmung des klinischen und pathologischen Tumoransprechens
- Bestimmung der Rate an brusterhaltenden Operationen
- Bestimmung der therapieassoziierten Toxizität
- *Bestimmung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens*

12 Methodik

Es handelt sich um eine prospektive einarmige Beobachtungsstudie mit 5-Jahres Follow-up.

13 Gesamtzahl Studienteilnehmer

Es wurden 152 Patienten in die Studie eingeschlossen. Eine Übersicht ist im CONSORT-Flussdiagramm in Anhang 21.2. gegeben.

14 Diagnose und Haupteinschlusskriterien

Die Haupteinschlusskriterien waren folgende:

- Frauen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom (Bestimmung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren , Grading, negativer Her-2 neu-Status)
- Alle rezeptor-negativen Mammakarzinome ab cT1c, alle rezeptor-positiven Mammakarzinome ab cT3, cT4 inklusive inflammatorisches Mammakarzinom
- Bei cT2 und Rezeptor-Positivität ist N+ Voraussetzung und kann auch per Sentinel Node Biopsie nachgewiesen werden
- Bei cT1c und Rezeptor-Positivität muss ein positiver LK durch eine Sentinel Node Biopsie nachgewiesen werden (pNsn+)
- Klinisch und durch eine bildgebende Untersuchung (Sonographie oder Mammographie) messbarer Primärtumor
- Ausreichende Knochenmarkreserve: Neutrophilenzahl $\geq 1.5 \times 10^9/L$, Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$, Hämoglobin $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$
- Ausreichende Leber- und Nierenfunktion: Bilirubin $\leq 1 \times$ obere Normwertgrenze (NWG), ASAT (SGOT) und ALAT (SGPT) $< 1,5 \times$ obere NWG, Alkalische Phosphatasen $< 1,5 \times$ obere NWG, Kreatinin $<$ obere NWG (Falls Kreatinin $>$ obere NWG, muss die Kreatinin-Clearance $>60 \text{ ml/Minute}$ sein).
- Einen altersentsprechenden kardiologischen Normalbefund, dokumentiert durch EKG und LVEF-Bestimmung (echokardiographisch) vor Therapiebeginn
- ECOG-Performance-Status von 0-2
- Alter ≥ 18 Jahre
- Eine schriftliche Einverständniserklärung.

15 Informationen über Testprüfpräparate

Die Behandlung umfasste in der Regel 6 Therapiezyklen des Kombinationsschema Docetaxel, Epirubicin und Cyclophosphamid (TEC-Schema).

Behandlungsschema TEC

Zyklus	Tag	Docetaxel 75 mg/m ² i.v. über 60 Minuten	Epirubicin 75 mg/m ² i.v. über 60 Minuten	Cyclophosphamid 500 mg/m ² i.v. über 60 Minuten
I	1	X	X	X
	8			
	15			
II	22	X	X	X
	29			
	36			
III	43	X	X	X
	50			
	57			
IV	64	X	X	X
	71			
	78			
V	85	X	X	X
	92			
	99			
VI	106	X	X	X

Die Brustoperation erfolgte spätestens 28 Tagen nach letzter Chemotherapie-Applikation. Bei Progress unter der Chemotherapie wurde sofort operiert.

Hinweis:

Da es sich bei dieser Studie bei der Prüfmedikation um Handelsware handelte und jedes Prüfzentrum die Medikation verwendet hat, die Vorort vorhanden war, werden in diesem Bericht keine „Batch Numbers“ angegeben.

16 Dauer der Anwendung

Sechs Therapiezyklen zu je 21 Tagen, siehe Behandlungschema TEC.

17 Informationen über Vergleichsprüfpräparate

Nicht zutreffend

18 Evaluationskriterien

18.1 Wirksamkeit

Als primärer Endpunkt (pEP) wurde die Rate an durch histologische Untersuchung bestätigter kompletter Remission invasiver Tumore in der Brust (pCR b inv) betrachtet -definiert als fehlender mikroskopischer Nachweis vitaler invasiver Tumorzellen im Operationsresektat der Brust. Die axillären Lymphknoten blieben hierbei unberücksichtigt.

Sekundäre Endpunkte waren lt. Prüfplan:

- invasive Tumorreste,
- Weder nichtinvasive noch invasiven Tumorreste,
- Tumoransprechen nach klinischen Kriterien,
- Tumoransprechen (Regressionsgrade 0-4 nach Sinn HP et al. [1]),
- Rate an brusterhaltenden Operationen
- Gesamtüberleben (OSV)
- Krankheitsfreies Überleben (EFS).

Ergänzend wurden zwei weitere Raten ermittelt und ausgewertet, welche eine stringenterer Erfolgsbewertung der Studientherapie als der pEP vornehmen:

- die Nicht-Existenz invasiver Tumorreste, weder in der Brust noch in den axillären Lymphknoten (pCR inv), und

- die Nicht- Existenz sowohl invasiver als auch nichtinvasiver Tumorreste, weder in der Brust noch in den axillären Lymphknoten (pCR).

18.2 Sicherheit

Sicherheitsrelevante Endpunkte waren

- Aufgetretene therapieassoziierte Toxizitäten (lt. NCI-CTC Toxizitätsskalen),
- Toxizitätsbedingte Therapieabbrüche,
- Aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) insgesamt sowie solche mit möglichen Kausalzusammenhängen mit den IMPs der Studie.

Die applizierten kumulativen Dosen für die eingesetzten Chemotherapeutika waren [mit Mittelwert (Standardabweichung)]: für Docetaxel: 773,22 (135,71) mg, für Epirubicin: 775,12 (131,22) mg und für Cyclophosphamid: 5159,00 (849,42) mg.

19 Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren

Die Auswertung dieser Studie erfolgte mit deskriptiven Methoden.

Zur Analyse der Endpunkte wurden Punktschätzer mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall für die Raten [gemäß Referenz 2] bestimmt. OVS und EFS wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven analysiert und dargestellt.

Als primäre Analysepopulation wurde prüfplankonform die Full Analysis Population (FAS) herangezogen und hier berichtet. Eine Analyse auf Grundlage des Per Protocol Sets (PPS; nach Analyse der im statistischen Analyseplan vorab als relevant definierten Protokollverletzungen) wurde zusätzlich durchgeführt und ergab tendenziell etwas positivere Ergebnisse.

20 Zusammenfassung/ Schlussfolgerungen

20.1 Ergebnisse Wirksamkeit

Als konservativste Schätzung aus FAS und PPS wurde bei **32,2 [95%-KI: 25,3; 40,0] %** aller Patienten (FAS-basiert) eine histologisch bestätigte komplette Remission des invasiven Tumors in der Brust (pCR b inv) als primäres Analyseergebnis beobachtet.

Weitere Ergebnisse zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten sind Tab. 1 zu entnehmen. Die Kaplan-Meier-Kurven zu Overall Survival und krankheitsfreiem Überleben/Event-free Survival sind in Anhang 22 zu finden.

Tab. 1: Ermittelte Raten zu Wirksamkeitsendpunkten mit 95%-Konfidenzintervalle (nach der Wilcoxon score-Methode s. Newcombe 1998) im FAS

im FAS		152 Patienten (unabhängig von vorzeitigen Therapieabbrüchen)				
Endpunkte	Beschreibung	Anzahl	N Basis (o.MV)	Rate	untere 95%-Konfidenz-grenze	obere 95%-Konfidenz-grenze
pEP=ja	histol. bestät. komplette Remiss. d. invasiven Tumors i.d.Brust (pCR b inv)	49	152	32,2%	25,3%	40,0%
pEP=nein	invasiver (Rest-)Tumor i.d.Brust	103	152	67,8%	60,0%	74,7%
ergänzte EP	-> ergänzte Raten auf Wunsch der LKP (stringenter als pEP)					
inTuR	keine invasiven Tumorreste in Brust & axillären Lymphknoten	40	152	26,3%	20,0%	33,8%
kTuR	weder invasive noch nichtinvasive Tumorreste in Brust & axillären Lymphknoten	34	152	22,4%	16,5%	29,6%
sekundäre EP	-> lt. PP (inkl. Sicherheits-EP)					
sEP1a	Tumoransprechen n.klin.Krit: Komplettremission/ cCR	25	152	16,4%	11,4%	23,2%
sEP1b	Tumoransprechen n.klin.Krit: komplette (cCR) & partielle Remission (pCR)	124	152	81,6%	74,7%	86,9%
sEP2a	Tumoransprechen n. pathol. Krit.: Regressiongrad 4	34	152	22,4%	16,5%	29,6%
sEP2b	Tumoransprechen n. pathol. Krit.: Regressiongrade 3+4	43	152	28,3%	21,7%	35,9%
sEP2c	Tumoransprechen n. pathol. Krit.: Regressiongrade 2+3+4	82	152	53,9%	46,0%	61,7%
sEP3	brusterhaltende Operationen	107	152	70,4%	62,7%	77,1%
ToxG_bi	Therapieassoziierte Toxizität WHO-Grad >0	152	152	100,0%	97,5%	100,0%
ToxG_34	Therapieassoziierte Toxizität WHO-Grad >2	110	152	72,4%	64,8%	78,9%
ToxAbbr	Toxizitätsbedingter Therapieabbruch	6	152	3,9%	1,8%	8,3%
SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	28	152	18,4%	13,1%	25,3%
SAR_T	Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen (T-assoziiert)	24	152	15,8%	10,8%	22,4%
SAR_E	Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen (E-assoziiert)	23	152	15,1%	10,3%	21,7%
SAR_C	Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen (C-assoziiert)	23	152	15,1%	10,3%	21,7%
sEP_ÖSV	Overall Survival (OSV)	125	152	82,2%	75,4%	87,5%
sEP_EFS	Event-free Survival (EFS)	110	152	72,4%	64,8%	78,9%

148 Patienten ohne vorzeit. Ther-Abbrüche (& ggf. berücksichtigte MV)						
pEP=ja	histol. bestät. komplette Remiss. d. invasiven Tumors i.d.Brust (pCR b inv)	49	148	33,1%	26,0%	41,0%
pEP=nein	invasiver (Rest-)Tumor i.d.Brust	99	148	66,9%	59,0%	74,0%
ergänzte EP		-> ergänzte Raten auf Wunsch der LKP (stringenter als pEP)				
inTuR	keine invasiven Tumorreste in Brust & axillären Lymphknoten	40	148	27,0%	20,5%	34,7%
kTuR	weder invasive noch nichtinvasive Tumorreste in Brust & axillären Lymphknoten	34	148	23,0%	16,9%	30,4%
sekundäre EP		-> lt. PP (inkl. Sicherheits-EP)				
sEP1a	Tumoransprechen n.klin.Krit: Komplettremission/ cCR	25	145	17,2%	12,0%	24,2%
sEP1b	Tumoransprechen n.klin.Krit: komplette (cCR) & partielle Remission (pCR)	124	145	85,5%	78,9%	90,3%
sEP2a	Tumoransprechen n. pathol. Krit.: Regressiongrad 4	34	148	23,0%	16,9%	30,4%
sEP2b	Tumoransprechen n. pathol. Krit.: Regressiongrade 3+4	43	148	29,1%	22,3%	36,8%
sEP2c	Tumoransprechen n. pathol. Krit.: Regressiongrade 2+3+4	82	148	55,4%	47,4%	63,2%
sEP3	brusterhaltende Operationen	107	148	72,3%	64,6%	78,9%
sEP_OS	Overall Survival (OS)	121	148	81,8%	74,8%	87,1%
sEP_EFS	Event-free Survival (EFS)	106	148	71,6%	63,9%	78,3%

20.2 Ergebnisse Sicherheit

Zusammenfassende Ergebnisse zu den sekundären Sicherheitsendpunkten sind Tab. 2 zu entnehmen.

Tab. 2: Ermittelte Raten zur Sicherheitsendpunkten mit 95%-Konfidenzintervalle (nach der Wilcoxon score-Methode s. Newcombe 1998)

FAS: 152 Patienten (unabhängig von vorzeitigen Therapieabbrüchen)					
Sicherheitsendpunkte	Anzahl	N Basis (o.MV)	Rate	untere 95%-Konfidenzgrenze	obere 95%-Konfidenzgrenze
Therapieassoziierte Toxizität WHO-Grad >0	152	152	100,0%	97,5%	100,0%
Therapieassoziierte Toxizität WHO-Grad >2	110	152	72,4%	64,8%	78,9%
Toxizitätsbedingter Therapieabbruch	6	152	3,9%	1,8%	8,3%
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	28	152	18,4%	13,1%	25,3%
Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen (T-assoziiert)	24	152	15,8%	10,8%	22,4%
Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen (E-assoziiert)	23	152	15,1%	10,3%	21,7%
Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen (C-assoziiert)	23	152	15,1%	10,3%	21,7%

Die Tabellen 3 bis 7 weisen Details zu Todesfällen und (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen im Studienverlauf aus.

Tab. 3: Todesfälle im Studienverlauf zu Studienende (4.Quartal 2016); n=27

Pat-ID	PZ	Status: Overall Survival	Beob-Dauer OSV [Monate, IC bis letzte FU o. ES-Datum]	Datum Studienende (ggf. korr. ggü. SE-CRF)	Datum der Einwilli- gungs- erklärung	Datum d. letzten Beobachtung (FU oder ES-CRF.)	Beobachtung- dauer bis letzte/s FU/Visite [Monate seit IC]	Todesursache (falls bekannt)	Tod tumor- bedingt	Gründe für (vorzeitiges) Ther-Ende	vorzeitiges Therapieende nach Zyklus Nr., TE
1	1	Pat. verstorben	30	11-NOV-2011	14-APR-2009	11-NOV-2011	30	Herzversagen	unbekannt	reguläres Ther-Ende	.
87	1	Pat. verstorben	27	02-APR-2012	03-DEC-2009	31-JAN-2012	25	metastasierendes Mammakarzinom	.	Progress	3. CT
178	1	Pat. verstorben	33	06-AUG-2013	05-NOV-2010	24-JAN-2013	26	an Folgen vom metast. Ma-Ca	ja	reguläres Ther-Ende	.
101	3	Pat. verstorben	40	03-FEB-2013	15-SEP-2009	07-SEP-2010	11	Multiorganve rsagen	nein	reguläres Ther-Ende	.
19	4	Pat. verstorben	8	13-JAN-2011	22-APR-2010	13-JAN-2011	8	rasche Metastasierung	ja	reguläres Ther-Ende	.
97	4	Pat. verstorben	33	18-NOV-2013	20-JAN-2011	03-JUN-2013	28		ja	reguläres Ther-Ende	.
30	6	Pat. verstorben	11	01-MAR-2011	29-MAR-2010	02-AUG-2010	4		ja	reguläres Ther-Ende	.
151	6	Pat. verstorben	63	24-JUL-2015	30-MAR-2010	06-MAY-2013	37		ja	reguläres Ther-Ende	.
167	7	Pat. verstorben	23	17-JAN-2013	31-JAN-2011	05-JUL-2012	17		ja	reguläres Ther-Ende	.
49	10	Pat. verstorben	3	30-SEP-2010	22-JUN-2010	30-SEP-2010	3	Multiorganve rsagen	unbekannt	and.Grund	4. CT
52	11	Pat. verstorben	46	16-MAR-2013	17-APR-2009	16-MAR-2013	46		unbekannt	reguläres Ther-Ende	.
55	11	Pat. verstorben	34	13-JUN-2012	09-AUG-2009	13-JUN-2012	34	Progress	ja	reguläres Ther-Ende	.
81	11	Pat. verstorben	53	23-FEB-2014	31-AUG-2009	23-FEB-2014	53		ja	reguläres Ther-Ende	.
171	11	Pat. verstorben	62	07-OCT-2015	04-AUG-2010	12-FEB-2014	42	akute Leukämie + Sepsis	.	reguläres Ther-Ende	.
172	11	Pat. verstorben	41	26-JUN-2014	14-JAN-2011	26-JUN-2014	41	Progress	ja	reguläres Ther-Ende	.
106	12	Pat. verstorben	53	18-MAY-2014	25-NOV-2009	12-MAR-2013	39		ja	Progress	4. CT
110	12	Pat. verstorben	33	26-FEB-2013	05-MAY-2010	26-FEB-2013	33	Progress	ja	reguläres Ther-Ende	.
76	13	Pat. verstorben	46	21-MAY-2013	09-JUL-2009	21-MAY-2013	46	Metastasierung d. Brustkrebs	ja	schwere Toxizität	5. CT
78	13	Pat. verstorben	4	12-DEC-2009	21-JUL-2009	12-DEC-2009	4	Sepsis	nein	and.Grund	6. CT
80	13	Pat. verstorben	7	21-MAR-2010	13-AUG-2009	21-MAR-2010	7	kardiogener Schock als Folge einer	ja	reguläres Ther-Ende	.

92	13	Pat. verstorben	24	26-SEP-2011	26-SEP-2009	26-SEP-2011	24	Sepsis Tumorleiden	ja	reguläres Ther-Ende	.
126	13	Pat. verstorben	17	01-DEC-2011	07-JUN-2010	01-DEC-2011	17		ja	reguläres Ther-Ende	.
127	13	Pat. verstorben	6	15-JAN-2011	08-JUL-2010	15-JAN-2011	6	Hirnmetastas ierung	ja	reguläres Ther-Ende	.
111	14	Pat. verstorben	53	01-MAY-2014	06-NOV-2009	17-FEB-2014	51		ja	reguläres Ther-Ende	.
112	14	Pat. verstorben	72	01-DEC-2015	19-NOV-2009	13-MAR-2014	51		ja	reguläres Ther-Ende	.
146	16	Pat. verstorben	61	17-MAY-2015	22-MAR-2010	11-AUG-2011	16		ja	reguläres Ther-Ende	.
148	16	Pat. verstorben	62	28-FEB-2016	28-DEC-2010	30-MAY-2012	17		ja	reguläres Ther-Ende	.

Tab. 4: SAEs mit bewerteten Kausalzusammenhängen zu den IMPs (nach zugehöriger SystemOrgan Class (SOC) und Preferred Term: PT)

Zyklus	SOC	PT	Causal relationship with Docetaxel (Investigators assessment)			Causal relationship with Epirubicin (Investigators assessment)			Causal relationship with Cyclophosphamid (Investigators assessment)		
			pos- sible	not pos- sible	Insges.	pos- sible	not pos- sible	Insges.	pos- sible	not pos- sible	Insges.
Chemo- therapy 1	Blood and lymphatic system disorders	Agranulocytosis	1	0	1	0	1	1	0	1	1
		Leukopenia	4	0	4	3	1	4	3	1	4
		Neutropenia	3	0	3	3	0	3	3	0	3
		Thrombocytopenia	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Insges.	9	0	9	7	2	9	7	2	9
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	2	0	2	2	0	2	2	0	2
		Nausea	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Vomiting	3	0	3	3	0	3	3	0	3
		Insges.	6	0	6	6	0	6	6	0	6
	General disorders and administration site conditions	Fatigue	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		General physical health deterioration	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Pyrexia	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	Immune system disorders	Insges.	3	0	3	3	0	3	3	0	3
		Anaphylactic reaction	1	0	1	0	1	1	0	1	1
	Infections and infestations	Insges.	1	0	1	0	1	1	0	1	1
		Abdominal wall abscess	0	1	1	0	1	1	0	1	1
		Localised infection	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Insges.	1	1	2	1	1	2	1	1	2
		Arthralgia	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Bone pain	1	0	1	1	0	1	1	0	1
Vascular disorders	Insges.	2	0	2	2	0	2	2	0	2	
	Venous thrombosis limb	0	1	1	0	1	1	0	1	1	
	Insges.	0	1	1	0	1	1	0	1	1	
Chemo- therapy 2	Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Granulocytopenia	1	0	1	0	1	1	0	1	1
		Leukopenia	4	0	4	3	1	4	3	1	4
		Neutropenia	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Thrombocytopenia	1	0	1	0	1	1	0	1	1
	Gastrointestinal disorders	Insges.	8	0	8	5	3	8	5	3	8
		Enteritis	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Nausea	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Vomiting	1	0	1	1	0	1	1	0	1

		Insges.	3	0	3	3	0	3	3	0	3
	General disorders and administration site conditions	General physical health deterioration	1	0	1	0	1	1	0	1	1
		Insges.	1	0	1	0	1	1	0	1	1
	Metabolism and nutrition disorders	Hypocalcaemia	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Hypokalaemia	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Insges.	2	0	2	2	0	2	2	0	2
	Renal and urinary disorders	Renal failure	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Insges.	1	0	1	1	0	1	1	0	1
Chemo-therapy 3	Blood and lymphatic disorders	Agranulocytosis	1	0	1	0	1	1	0	1	1
		Anaemia	2	0	2	2	0	2	2	0	2
		Leukopenia	4	0	4	3	1	4	3	1	4
		Insges.	7	0	7	5	2	7	5	2	7
	Gastrointestinal disorders	Nausea	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Insges.	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	General disorders and administration site conditions	Device dislocation	0	1	1	0	1	1	0	1	1
		General physical health deterioration	1	0	1	0	1	1	0	1	1
		Insges.	1	1	2	0	2	2	0	2	2
	Infections and infestations	Infection	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Insges.	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	Injury, poisoning and procedural complications	Cranio-cerebral injury	0	1	1	0	1	1	0	1	1
		Insges.	0	1	1	0	1	1	0	1	1
	Metabolism and nutrition disorders	Dehydration	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Insges.	1	0	1	1	0	1	1	0	1
Chemo-therapy 4	Blood and lymphatic disorders	Anaemia	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Febrile neutropenia	2	0	2	2	0	2	2	0	2
		Leukopenia	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Neutropenia	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Pancytopenia	1	0	1	0	1	1	0	1	1
		Insges.	6	0	6	5	1	6	5	1	6
	Gastrointestinal disorders	Nausea	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Insges.	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	General disorders and administration site conditions	Multi-organ failure	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Insges.	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Abscess	1	0	1	1	0	1	1	0	1

	Infections and infestations	Infection	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Influenza	0	1	1	0	1	1	0	1	1
		Insges.	2	1	3	2	1	3	2	1	3
	Investigations	Haemoglobin decreased	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Insges.	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Dyspnoea	1	1	2	1	1	2	1	1	2
		Insges.	2	1	3	2	1	3	2	1	3
Chemo-therapy 5	Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	2	0	2	2	0	2	2	0	2
		Granulocytopenia	1	0	1	0	1	1	0	1	1
		Leukopenia	4	0	4	3	1	4	3	1	4
		Neutropenia	2	0	2	2	0	2	2	0	2
		Thrombocytopenia	2	0	2	2	0	2	2	0	2
		Insges.	11	0	11	9	2	11	9	2	11
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Insges.	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	General disorders and administration site conditions	Chest pain	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		General physical health deterioration	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Mucosal inflammation	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Insges.	3	0	3	3	0	3	3	0	3
	Infections and infestations	Sepsis	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Insges.	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	0	1	1	0	1	1	0	1	1
		Insges.	0	1	1	0	1	1	0	1	1
Chemo-therapy 6	Blood and lymphatic system disorders	Agranulocytosis	1	0	1	0	1	1	0	1	1
		Leukopenia	3	0	3	2	1	3	2	1	3
		Neutropenia	3	0	3	3	0	3	3	0	3
		Insges.	7	0	7	5	2	7	5	2	7
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Nausea	1	0	1	0	1	1	0	1	1
		Insges.	2	0	2	1	1	2	1	1	2
	General disorders and administration site conditions	General physical health deterioration	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Insges.	1	0	1	1	0	1	1	0	1

	Infections and	Pneumonia	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	infestations	Sepsis	1	0	1	1	0	1	1	0	1
		Insges.	2	0	2	2	0	2	2	0	2
No	Blood and	Pyrexia	1	0	1	1	0	1	1	0	1
therapy	lymphatic	Insges.	1	0	1	1	0	1	1	0	1
period	system										
given	disorders										
	Cardiac	Cardiomyopathy	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	disorders	Insges.	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	Gastrointestinal	Vomiting	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	disorders	Insges.	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	Infections and	Infection	0	1	1	0	1	1	0	1	1
	infestations	Mastitis	0	1	1	0	1	1	0	1	1
		Insges.	0	2	2	0	2	2	0	2	2
	Vascular	Haematoma	0	1	1	0	1	1	0	1	1
	disorders	Subclavian vein	0	1	1	0	1	1	0	1	1
		thrombosis									
		Insges.	0	2	2	0	2	2	0	2	2

Tab. 5: Berichtete SUSARs im Studienverlauf

SUSAR Nr.	Pat-Nr	SAE Case-ID	SAE from CT-Zyklus/ assoc. St-Prozedure	Ex-pected event (PV-DB)	SAE: System Organ Class (PV-DB)	SAE Preferred term (PT)	Causal relation with Docetaxel (Investigator assessment)	Causal relation with Epirubicin (Investigator assessment)	Causal relation with Cyclophosphamid (Investigator assessment)
1	31	9	Chemother-Zyklus 2	no	Metabolism and nutrition disorders	Hypo-kalaemia	possible	possible	possible
2	31	9	Chemother-Zyklus 2	no	Metabolism and nutrition disorders	Hypo-calcaemia	possible	possible	possible
3	31	15	Chemother-Zyklus 2	no	Renal and urinary disorders	Renal failure	possible	possible	possible
4	32	14	Chemother-Zyklus 5	no	General disorders and administration site conditions	Chest pain	possible	possible	possible
5	104	30	Chemother-Zyklus 4	no	Infections and infestations	Abscess	possible	possible	possible

Tab. 6: Generelle Informationen zu dokumentierten AE

Therapieabschnitt		Anzahl
Chemotherapy Zyklus 1 NPersonen mit mind. 1 AE = 131	AEs (Tox-Grading >0)	754
	davon ARs*	700
	ARs zu Docetaxel	693
	ARs zu Epirubicin	665
	ARs zu Cyclophosphamid	656
	davon schwerwiegende AEs**	25
	davon unerwartete AEs	39
Chemotherapy Zyklus 2 NPersonen mit mind. 1 AE = 146	AEs	802
	davon ARs*	755
	ARs zu Docetaxel	745
	ARs zu Epirubicin	710
	ARs zu Cyclophosphamid	711
	davon schwerwiegende AEs**	15
	davon unerwartete AEs	33
Chemotherapy Zyklus 3 NPersonen mit mind. 1 AE = 135	AEs	866
	davon ARs*	791
	ARs zu Docetaxel	777
	ARs zu Epirubicin	740
	ARs zu Cyclophosphamid	741
	davon schwerwiegende AEs**	13
	davon unerwartete AEs	36
Chemotherapy Zyklus 4 NPersonen mit mind. 1 AE = 142	AEs	947
	davon ARs*	887
	ARs zu Docetaxel	880
	ARs zu Epirubicin	824
	ARs zu Cyclophosphamid	825
	davon schwerwiegende AEs**	17
	davon unerwartete AEs	56
Chemotherapy Zyklus 5 NPersonen mit mind. 1 AE = 135	AEs	895
	davon ARs*	846
	ARs zu Docetaxel	838
	ARs zu Epirubicin	794
	ARs zu Cyclophosphamid	799
	davon schwerwiegende AEs**	17
	davon unerwartete AEs	44
Chemotherapy Zyklus 6 NPersonen mit mind. 1 AE = 124	AEs	782
	davon ARs*	730
	ARs zu Docetaxel	715
	ARs zu Epirubicin	663
	ARs zu Cyclophosphamid	667
	davon schwerwiegende AEs**	17
	davon unerwartete AEs	32
Operation NPersonen mit mind. 1 AE = 85	AEs	286
	davon ARs*	230
	ARs zu Docetaxel	229
	ARs zu Epirubicin	219
	ARs zu Cyclophosphamid	219
	davon schwerwiegende AEs**	3
	davon unerwartete AEs	31
Therapieende/Entlassung NPersonen mit mind. 1 AE = 81	AEs	286
	davon ARs*	209
	ARs zu Docetaxel	197
	ARs zu Epirubicin	179
	ARs zu Cyclophosphamid	183
	davon schwerwiegende AEs**	1
	davon unerwartete AEs	32

Dokumentierte AE (Toxizitäten mit Grad 3 oder 4) werden in der nachfolgenden Tabelle mit ihren Preferred Terms (PT) in den jeweils verursachenden Behandlungsabschnitten ausgewiesen.

Tabelle 7: AEs mit Toxizitätsgraden 3 and 4 (gemäß Preferred Terms (PT))

Event	PT Name	Toxizitätsgrad		Summe
		3	4	
Chemotherapie Zyklus 1 N _{Personen mit mind. 1 Tox-Grad>2} = 63	Alopecia	9	1	10
	Arthralgia	2	0	2
	Diarrhoea	2	0	2
	Fatigue	3	0	3
	Febrile neutropenia	1	0	1
	Granulocytopenia	10	15	25
	Hot flush	1	0	1
	Hypersensitivity	0	1	1
	Intestinal obstruction	1	0	1
	Leukopenia	24	11	35
	Nausea	1	1	2
	Thrombocytopenia	3	0	3
	Vomiting	1	0	1
	Insges.	58	29	87
Chemotherapie Zyklus 2 N _{Personen mit mind. 1 Tox-Grad>2} = 61	Alopecia	4	11	15
	Anaemia	1	0	1
	Arthralgia	1	0	1
	Diarrhoea	1	0	1
	Dyspepsia	1	0	1
	Fatigue	3	0	3
	Granulocytopenia	7	13	20
	Hot flush	2	0	2
	Intestinal obstruction	2	0	2
	Leukopenia	27	6	33
	Mucosal inflammation	2	0	2
	Nausea	1	0	1
	Vomiting	1	0	1
	Insges.	53	30	83
Event	PT Name	Toxizitätsgrad		Summe
		3	4	
Chemotherapie Zyklus 3 N _{Personen mit mind. 1 Tox-Grad>2} = 61	Alopecia	7	10	17
	Arthralgia	1	0	1
	Dyspnoea	2	0	2
	Fatigue	2	0	2
	Granulocytopenia	10	8	18
	Hot flush	3	0	3

Event	PT Name	Toxizitätsgrad		Summe
		3	4	
	Infection	1	0	1
	Intestinal obstruction	3	0	3
	Leukopenia	23	9	33
	Mucosal inflammation	2	0	2
	Nail disorder	1	0	1
	Nausea	1	0	1
	Thrombocytopenia	1	0	1
	Insges.	57	27	84
Chemotherapie Zyklus 4 N _{Personen mit mind. 1 Tox-Grad>2} = 63	Alopecia	9	10	19
	Anaemia	2	0	2
	Arrhythmia	1	0	1
	Arthralgia	1	0	1
	Diarrhoea	1	0	1
	Dyspnoea	1	0	1
	Fatigue	3	0	3
	Granulocytopenia	6	10	16
	Hot flush	3	0	3
	Intestinal obstruction	1	0	1
	Leukopenia	25	8	33
	Mucosal inflammation	3	0	3
	Nail disorder	1	0	1
	Nausea	1	0	1
	Oedema	1	0	1
	Thrombocytopenia	2	1	3
	Insges.	61	29	90
Event	PT Name	Toxizitätsgrad		Summe
		3	4	
Chemotherapie Zyklus 5 N _{Personen mit mind. 1 Tox-Grad>2} = 64	Alopecia	6	10	16
	Anaemia	2	1	3
	Arrhythmia	1	0	1
	Conjunctivitis	1	0	1
	Diarrhoea	1	0	1
	Dyspepsia	1	0	1
	Dyspnoea	1	0	1
	Fatigue	5	0	5
	Granulocytopenia	8	9	17
	Hot flush	1	0	1
	Leukopenia	28	6	34
	Mucosal inflammation	4	0	4
	Myalgia	1	0	1

Event	PT Name	Toxizitätsgrad		Summe
		3	4	
	Nausea	3	0	3
	Oedema	1	0	1
	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1	0	1
	Thrombocytopenia	2	1	3
	Insges.	67	27	94
Chemotherapie Zyklus 6 N _{Personen mit mind. 1 Tox-Grad>2} = 55	Alopecia	6	11	17
	Anaemia	1	0	1
	Arrhythmia	1	0	1
	Conjunctivitis	1	0	1
	Diarrhoea	1	0	1
	Fatigue	4	0	4
	Granulocytopenia	8	8	16
	Hot flush	2	0	2
	Infection	1	0	1
	Intestinal obstruction	2	0	2
	Leukopenia	26	5	31
	Mucosal inflammation	4	0	4
	Nausea	1	0	1
	Thrombocytopenia	2	1	3
	Insges.	60	25	85
Event	PT Name	Toxizitätsgrad		Summe
		3	4	
Operation N _{Personen mit mind. 1 Tox-Grad>2} = 14	Alopecia	2	9	11
	Anaemia	1	0	1
	Granulocytopenia	0	1	1
	Leukopenia	2	0	2
	Insges.	5	10	15
Therapieende/ Entlassung N _{Personen mit mind. 1 Tox-Grad>2} = 13	Alopecia	4	5	9
	Anaemia	1	0	1
	Leukopenia	1	1	2
	Thrombocytopenia	2	0	2
	Insges.	8	6	14

21 Schlussfolgerungen

Von den 152 in die NeoTec-Studie eingeschlossenen Patientinnen zeigten 49 (32,2%) eine komplette Remission (pCR inv b) des invasiven Tumorrests in der Brust nach der studienkonformen Behandlung mit CT und OP (Tab. 1). Bei 40 (26,3%) Frauen konnte eine komplette Remission in der Brust und in den Lymphknoten (pCR inv s. Tab. 1) für invasive Tumorreste (weder in Brust noch in Lymphknoten, pCR inv) nachgewiesen werden. Keinen mikroskopischen Tumorrest (kTuR/ pCR) sowohl in der Brust als auch in den Lymphknoten (weder invasiv noch nichtinvasiv) erreichten 34 (22,4%) der Patientinnen bzw. 23%.

Da die NeoTEC-Studie einarmig (in prospektive, aber unkontrollierte Fallserie) durchgeführt wurde, lassen sich ihre Ergebnisse nur mittelbar mit publizierten Resultaten früherer Untersuchungen vergleichen, wie z.B. der der Gepartrio-Studie [3]. Bei dieser lag die pCR-Rate von 6 Zyklen TAC gemäß publizierten Ergebnissen bei 21% und 2% höher (23%) für 8 Zyklen TAC und war somit den hier gewonnenen Ergebnissen vergleichbar.

Die Raten an brusterhaltenen Operationen betrug bei vollständiger Applikation der Zyklen 72,3% (107 v. 148) bzw. 70,4% (107 v. 152; bei Berücksichtigung der vorzeitigen Therapieabbrüchen; Tab 1). Im TAC-Protokoll der Gepartrio-Studie wurde eine BET Rate von 67,5% erreicht [3].

Die klinische Erfolgsrate cCR von 17,2% lag unter der bestätigten histopathologischen Erfolgsrate (Regressionsgrad 3 und 4) von 29,1%; Tab 1). Diese ist allerdings nach neoadjuvanter Chemotherapie schwer durch Palpation zu schätzen, Fibrosierungen im ehemaligen Tumorbereich erschweren diese. Sonographische Untersuchungen des Tumorgebietes sind häufig auch nicht sicher interpretierbar, da Narbenzonen und Tumorrest schwer zu differenzieren sind. Ultraschall eignet sich als Verfahren nicht, die komplette pathologische Remission vorherzusagen [4].

Die Subgruppenanalyse ergab eine signifikant höhere pCR b, pCR inv und pCR-Rate für rezepturnegative Karzinome(s. Tab.1). Der Rezeptorstatus ist ein etablierter prädiktiver Faktor für das Ansprechen einer neoadjuvante Chemotherapie [5].

Therapieassoziierte Toxizitäten Grad 3 und 4 traten bei 72,4% (Tab. 1) der Patienten auf, wobei überwiegend hämatologische Toxizitäten beobachtet wurden. Febrile Neutropenien wurden unter G-CSF Support in 2 Fällen (1,3%, s. Tab. 6, CT4) berichtet. Pro Zyklus traten 31 bis 35 (im Mittel 33,17) Leukopenien auf: damit lag die Leukopenierate (Grad 3 und 4, Tab. 5) bei 22,0%. Es wurden 16 bis 25 Granulozytopenien pro Zyklus berichtet (im Mittel 18,67), womit die Neutropenierate (Grad 3 und 4) bei 12,3% (Tab. 5) lag. Ein therapiebedingter Abbruch der Chemotherapie erfolgte in 6 Fällen (Tab. 3). In einem Fall trat ein potentiell toxisitätsbedingter Todesfall aufgrund einer schweren Sepsis auf. Wegen einer Patientenverfügung wurde bei dieser Patientin die intensivmedizinische Therapie abgebrochen.

Der Vergleich mit dem TAC-Protokoll ergab eine deutlich niedrigere febrile Neutropenierate (s. Tab. ; 6; 1,3% vs. 7,4%) sowie weniger Grad 3 und 4 Leukopenien (22,0% vs. 56,1%) und Neutropenien (12,3% vs. 42,1%) für TEC [1]. Dieser Unterschied ist wohl der weitestgehend durchgehenden, primäre Prophylaxe mit pegyliertem G-CSF (Pegfilgrastim) und Ciprofloxacin zuzuschreiben.

Der Vergleich mit der Phase II-Studie von Mayordomo et al [6] mit gleicher Dosierung bei 300 nodalpositiven Patienten mit primärer G-CSF Prophylaxe zeigt ähnliche Ergebnisse. Die Grad 3/4-Neutropenierate war deskriptive mit 7,5% etwas geringer, allerdings war die febrile Neutropenierate mit 4% höher als in der NeoTec Studie.

Eine kleinere Studie von Piedbois et al [7] an 35 nodalpositiven Patientinnen mit dem TEC-Protokoll (75/75/500) und Pegfilgrastim am 2. Tag zeigte deutlich höhere Anteile and Grad 3/4-Neutropenien (29%vs12,3%) und febrile Neutropenieraten (11% vs. 1,3%) als in der NeoTec Studie.

Trotz gewisser Limitationen der NeoTEC-Studie, wie eventuellen Patientenselektionen im Screening, Zentrumseffekten, Subgruppeneffekten, Einschränkungen bzgl. der Compliance und vereinzelter Drop-outs, sind sowohl die Studienpopulation als auch das applizierte Therapieregime aufgrund der einbezogenen Patientinnenzahl und vor dem Hintergrund der

Alltagsversorgung der behandelten Indikation als verallgemeinerungsfähig anzusehen. Das Studienergebnis bzgl. der Endpunkte entsprach den Erwartungen an das TEC Protokoll bei den eingesetzten applizierten Dosen.

Das Ziel der NeoTEC-Studie war es, die Vergleichbarkeit des untersuchten Therapieregimes mit dem neoadjuvanten TAC Regime (AGO-Empfehlungsgrad 2015 ++) [4] hinsichtlich der pCR-Rate zu zeigen. Unter Berücksichtigung designbedingter Limitationen (prospektive, jedoch unkontrollierte Fallserie) und den daher erforderlichen Vergleichen der vorliegenden Resultate mit publizierten Ergebnissen ähnlicher Studien können anhand der pCR-Raten (kein invasiver und nichtinvasiver Tumorrest in Brust und Lymphknoten) von 22,4 [16,5; 29,6]% der NeoTec Studie im Vergleich zu der der Gepartrio-Studie (6 Zyklen) von 21% [3] vergleichbare Therapieeffekte beider Regimes erwartet werden.

Hinsichtlich der Toxizität handelt es sich um ein manageable Chemotherapieregime. Eine primäre Prophylaxe mit G-CSF ist zu fordern.

Bis zum regulären Studienende (EoS; nach 60 Monaten und in mehr als der Hälfte aller Patientinnen darüber hinaus) wurden 27 Todesfälle dokumentiert, so dass sich eine OSV-Rate von 82,2% mit 95%-KI von [75,4; 87,5] % ergab. Die EFS-Rate des krankheitsfreien Überlebens war EFS-Rate von 72,4% mit 95%-KI von [64,8; 78,9] %. Aufgrund der niedrigen Mortalität und relativ geringen Rezidiv-Rate ließen sich die Quartile der Überlebenszeit OSV und EFS in den NeoTEC-Daten nicht schätzen. Die mittlere Überlebenszeit ergab 66,8 Monate [95%-KI: 63,7; 69,8] Monate, die mittlere EFS-Zeit 61,1 Monate [95%-KI: 57,5; 64,6] Monate – beide Zeiten somit länger als die geplante Follow-up-Periode von 5 Jahren, da viele Patienten auch langfristig in Ihren Prüfzentren betreut und eine Studienendedokumentation erst mit dem finalen DB-Schluss einging. Diese Informationen wurden zumindest in die Auswertungen des Gesamtüberlebens einbezogen.

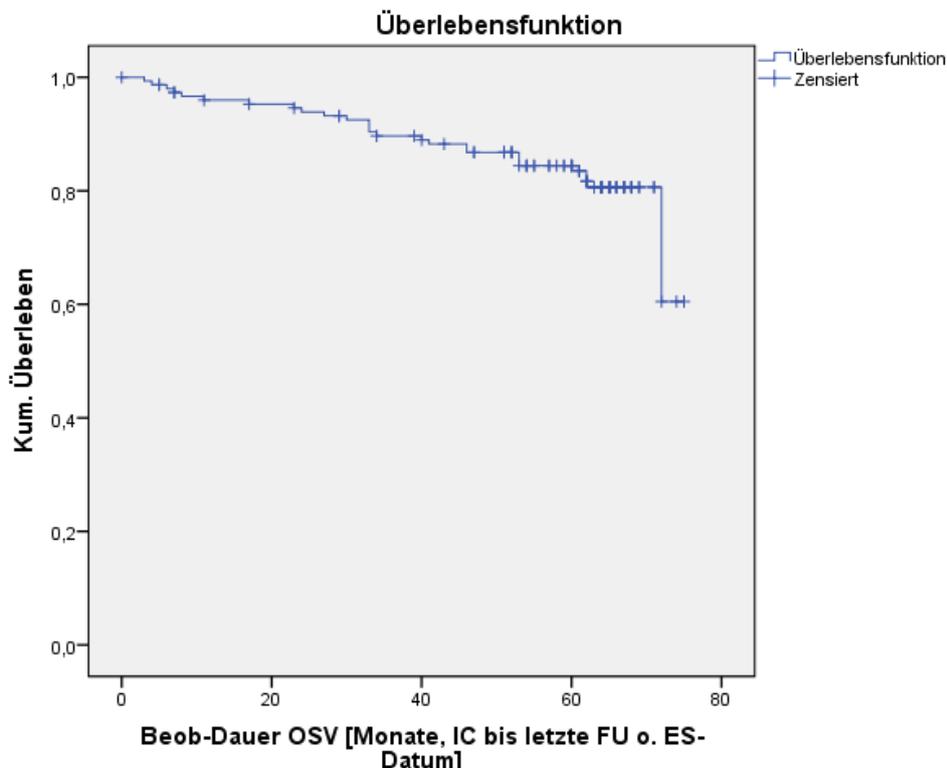
22 Anhänge

22.1 Referenzen

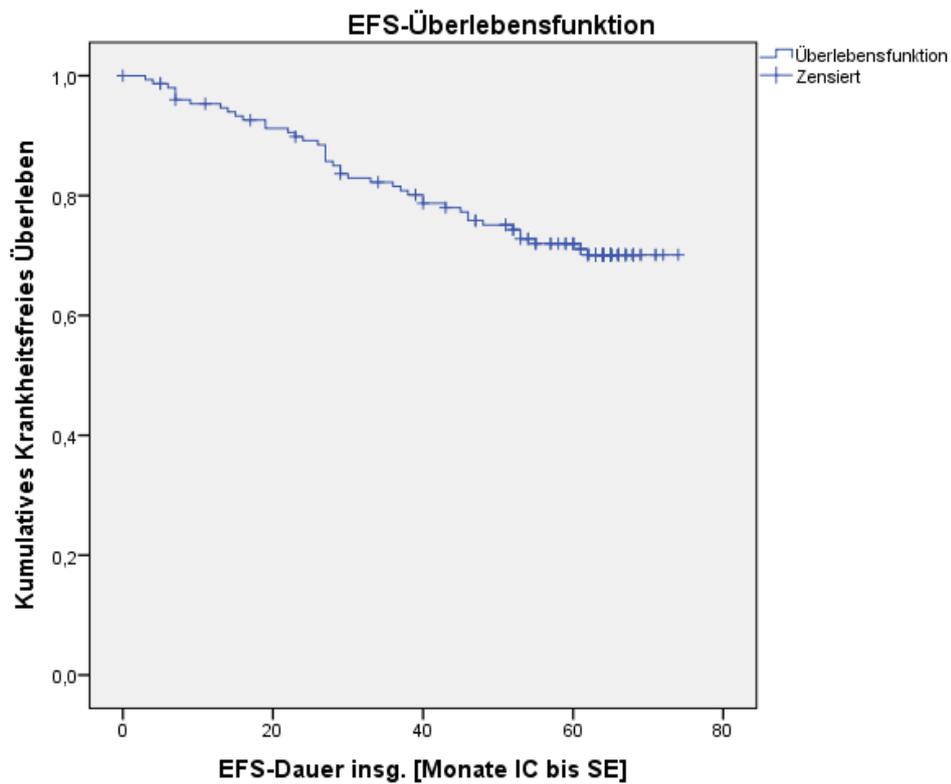
1. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, Leppien G, Kaufmann M, Bastert G, Otto HF: Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1994;54; 552-558.
2. Newcombe, R. G. (1998). Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. Statistics in Medicine, 17, 857-872.
3. Minckwitz G, Kümmel S., Vogel P, Hanusch C., Eidtmann H., Hilfrich J, Gerber B., Huober J., Costa S.D., Jackisch C., Loibl S., Metha K., Kaufmann M. Intensified Neoadjuvant chemotherapie in Early-Responding Breast Cancer: Phase III Randomized GeparTrio Study JNCI J. Nat Cancer Inst (2008) 100 (8) 552-562
4. Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E, Erb K, Julian T. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients. Ann Surg Oncol. 2011 Oct;18(11):3160-3
5. AGO Leitlinien Mamma, Version 15.1.0 3/ 2015
6. Mayordomo JI, Lorenzo A et al. A multicenter pilot study of adjuvant docetaxel, epirubicin an cyclophosphamide (TEC) in patients with stage II/III and node-positive breast cancer. Proc Ann Meet Soc Clin Oncol 2007, #11029
7. Piedbois P, Serin D et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer : docetaxel followed bei epirubicin / cyclophosphamid (T/EC), or reverse sequence (EC/T), every 2 weeks, versus docetaxel, epirubicin an cyclophosphamid (TEC) every 3 weeks. AERO B03 randomized phase II study. Ann Oncol 18: 52-57, 2007

22.2 Abbildungen

Abb. 1: Kumulatives Gesamtüberleben¹

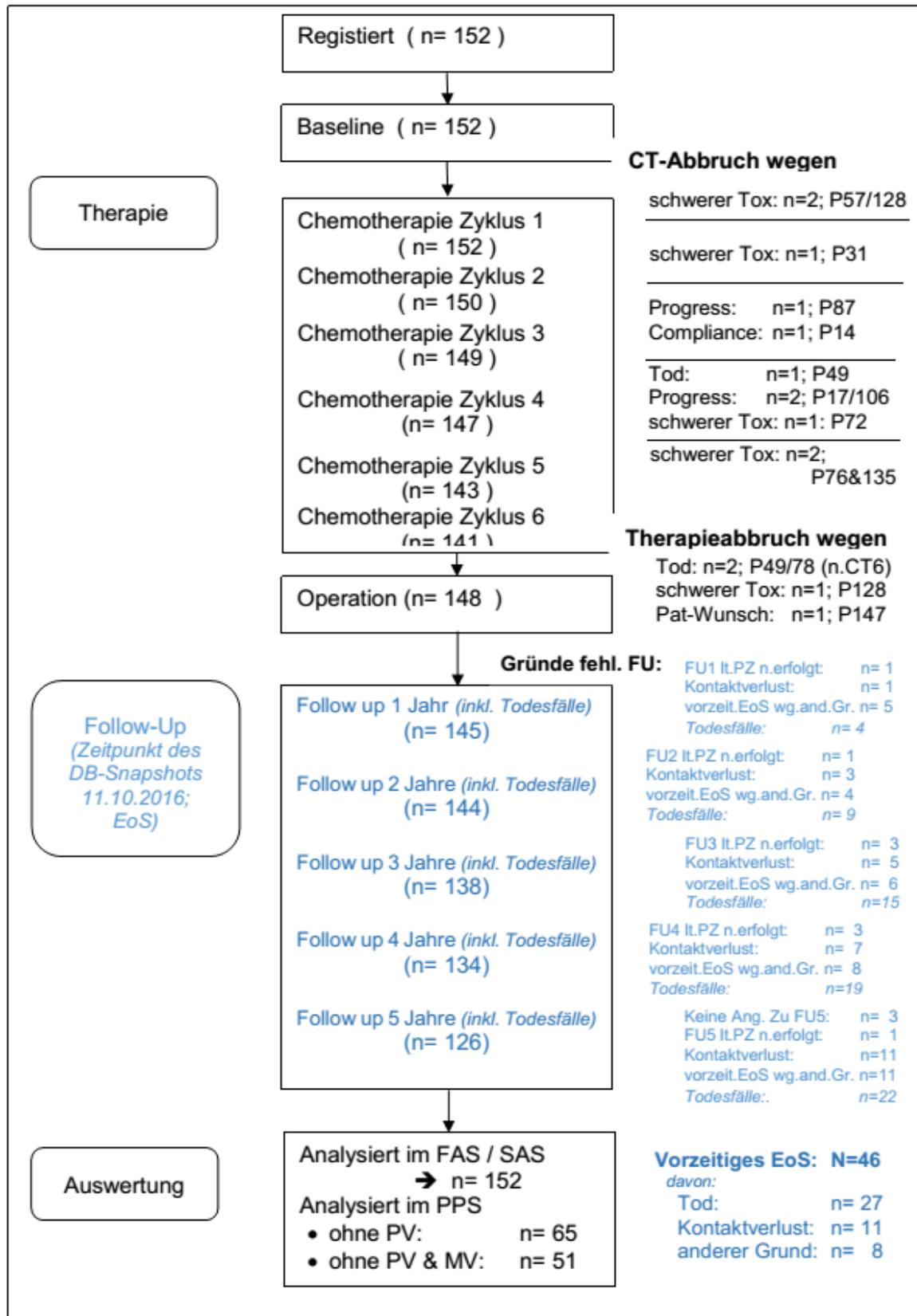


¹ Reguläres Studienende pro Patient war nach 60 Monaten; bei mehr als der Hälfte der Patienten hielten die Prüfzentren jedoch länger als 60 Monate Kontakt. Da zwischen 63. und 72. Monat (letzte beide Todesfälle) gehäuft Beobachtungen mit Zensierung beendet wurden (Monat 63: 81 Patienten, Monat 71: 4 Patienten unter Beobachtung), fällt die OSV-Kurve zum Ende auf niedrigere Anteile

Abb. 2: Kumulatives krankheitsfreies Überleben²

² Für andere Ereignisse als Tod endete die Beobachtungsdauer mit dem FU nach ca. 60 Monaten.

Abb. 3: CONSORT Flow Diagramm



Anhang zum Ergebnisbericht

Informationen über Amendments im Studienverlauf

Phase-IIb-Studie zur Erfassung der Effektivität einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Docetaxel, Epirubicin und Cyclophosphamid (TEC) bei Patientinnen mit primärem HER-2 neu negativem Mammakarzinom

Kurzbezeichnung: NeoTEC

Prüfsubstanz: Docetaxel, Epirubicin und Cyclophosphamid

Indikation: Primäres Mammakarzinom

Phase der Klinischen Prüfung: IIb

Eudra-CT Nummer: 2008-003064-19

Sponsor der klinischen Prüfung: Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig

Leiter der klinischen Prüfung: Dr. med. D. Langanke

Autoren des Abschlussberichtes:

Dr. Dagmar Langanke / Dr. Susanne Briest / Dr. Annegret Franke / Dr. Marizel Schwarzkopf

Studienbeginn – Studienabschluss

Einschluss des 1. Patienten: 19.03.2009

Letzten Visite eines Patienten: 07.07.2016

Amendment 1 (12.10.2011)

- Das Amendment 1 beschreibt die Änderung der bevollmächtigten Vertreterin des Sponsors der klinischen Prüfung. Frau Dr. med. Patricia Wuttke wurde ersetzt durch Frau Dr. med. Susanne Briest, sie übernahm die Funktion der bevollmächtigten Vertreterin des Sponsors und der Hauptprüferin am Prüfzentrum Universitätsklinikum Leipzig.