Simultaneous Study of Gemcitabine-Docetaxel Combination adjuvant treatment, as well as Biological Targeted Treatment

SUCCESS B-Trial

An initiative of the **ADEBAR/SUCCESS**-Study Group and the Frauenklinik Innenstadt, LMU Munich (Director Prof. Dr. K. Friese)

In cooperation with

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. (NOGGO)

Berufsverband niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V. (BNGO)

Recommended by

This study has been designed according to the 'International Conference on Harmonization Good Clinical Practice Guideline 1998'(1)

EudraCT Number 2007-001094-29

In cooperation with

Study Director: Prof. Dr. H. Sommer (Sponsor)

Co-Study Directors:
Prof. Dr. M. W. Beckmann, Erlangen
Prof. Dr. W. Lichtenegger, Berlin

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

SUCCESS B Study Office
Onkologische Studienzentrale
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU
Campus Innenstadt, Maistr. 11, 80337 München
Phone: 089 - 5160- 4170 / - 4111
Fax: 089 - 5160 - 4715
eMail: success@med.uni-muenchen.de

Biometrics:
T. Zwingers, estimate GmbH, Konrad-Adenauer-Allee 1, 86150 Augsburg,
Phone: 0821 - 34662 - 0, Fax: 0821 - 34662 – 22
Email: info@estimate.de

Randomisation and Monitoring:
Alcedis GmbH
Winchesterstr. 2, D-35394 Gießen (Europaviertel)
Phone: +49 (0) 641-94436-0 Fax: +49 (0) 641-94436-70
Email:info@alcedis.de

Chair Advisory Board:
Prof. Dr. A. Schneeweiß

Chair Steering Commitee:
Dr. med. D. Chatsiproios

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Table of Contents

Table of Contents *3*

1 Study Synopsis *8*

2 Background *10*

2.1 Systemic Treatment of Primary Breast Cancer **10**

2.2 Anthracyclines in Adjuvant Therapy of Breast Cancer **11**

2.3 The Role of Taxanes in the Therapy of Breast Cancer **13**

2.3.1 Docetaxel in the Treatment of Metastatic Breast Cancer 14

2.3.2 Taxanes in the Adjuvant Treatment of Primary Breast Cancer 15

2.4 Gemcitabine in the Treatment of Breast Cancer **24**

2.4.1 Gemcitabine as single agent and combination drug 24

2.4.2 Gemcitabine in combination with taxanes in breast cancer 24

2.5 Endocrine Therapy **32**

2.6 HER2-neu targeted agents in the adjuvant treatment of breast cancer **35**

2.7 Radiotherapy **41**

3 Adjunct Scientific Program of this Study *43*

3.1 Disseminated Tumor Cells in the Bone Marrow **43**

3.2 Disseminated Tumor Cells in Peripheral Blood **50**

3.2.1 Enrichment Techniques 50

3.2.2 Immunocytochemical Detection (ICC) 51

3.2.3 Molecular Detection Procedures 55

3.2.4 Flow cytometry 57

3.2.5 Clonogenic culture assays 59

3.3 Comparison of the different techniques **59**

3.4 Surveillance of the disease using tumor markers **60**

3.5 Translational Research Program to be conducted within the Success B trial **63**

3.5.1 Detection of circulating tumor cells in peripheral blood 63

3.5.2 Detection of tumor markers 64

3.5.3 Association of genomic variability with antitumor efficacy and systemic

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

toxicity 65
3.5.4 Analysis of allelic imbalances in blood plasma 68
3.5.5 Peripheral Blood Sampling 70
4 Objectives 71
4.1 Primary Objective 71
4.2 Secondary Objectives 71
4.3 Additional Scientific Objectives 71
5 Investigational Plan 71
5.1 Summary of Study Design 71
5.2 Discussion of Design and Control 75
5.3 Investigator Information 75
5.3.1 Final Report Signature 75
5.4 Study Population 76
5.4.1 Entry Procedures 76
5.4.2 Criteria for Enrollment 76
5.4.3 Inclusion Criteria 77
5.4.4 Exclusion Criteria 77
5.4.5 Violation of Criteria for Enrollment 78
5.4.6 Disease Diagnostic Criteria 78
5.5 Patient Assignment 79
5.6 Dosage and Administration 79
5.6.1 Materials and Supplies 79
5.6.2 Toxicity, Dosage Selection and Interval Modification 88
5.7 Endocrine Therapy 91
5.8 Radiotherapy 91
5.9 Randomization 95
5.10 Blinding 96
5.11 Concomitant Therapy 96
5.11.1 G-CSF 96
5.11.2 Oral antibiotic prophylaxis 97

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

5.11.3 5-HT_3-Receptorantagonists and Glucocorticoids 98
5.11.4 Premedication with Docetaxel 98

5.12 Efficacy and Safety Evaluations 98
5.12.1 Efficacy 98
5.12.2 Safety 101
5.12.3 Additional translational research investigation 102
5.12.4 Quality of life assessment 103
5.12.5 Follow-up 103
5.12.6 Safety Monitoring 103
5.12.7 Appropriateness and Consistency of Measurements 103

5.13 Patient Disposition Criteria 104
5.13.1 Discontinuations 104
5.13.2 Study Extensions 104

5.14 Compliance 104

5.15 Quality Assurance 104

5.16 Patients' Insurance 105

6 Statistical Methods 105

6.1 Sample Size 105

6.2 Interim Analyses 107
6.2.1 Adjustment of significance levels 107
6.2.2 Premature Discontinuation – Early Stopping Rules 107

6.3 Data Analyses 108
6.3.1 Independent Data and Safety Monitoring Board 108
6.3.2 General Considerations 108
6.3.3 Study Populations 109
6.3.4 Patient Disposition 109

6.4 Patient Characteristics 109
6.4.1 Efficacy Analyses 110
6.4.2 Safety Analyses 110

6.5 General Considerations 110

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

7 Informed Consent, Ethical Review, Regulatory Considerations, Legal and Administrative Regulations 111

7.1 Informed Consent 111

7.2 Ethical Review 111

7.3 Regulatory Considerations 111

7.4 Legal and administrative regulations 111

7.4.1 Good Clinical Practice 111

7.4.2 Patients' identification list 112

7.4.3 Storage of study documents 112

7.4.4 Financiation 112

7.4.5 Amendment 112

8 Appendix 113

8.1 German Protocol-synopsis 113

8.1.1. Zielsetzung der Studie 113

8.1.2. Einschlusskriterien 114

8.1.3. Ausschlusskriterien 114

8.1.4. Studiendesign 115

8.1.5. Behandlungsplan 118

8.1.6. Allgemeine Empfehlungen zur Therapiedurchführung 120

8.1.7. Intervallverlängerung 121

8.1.8. Empfehlungen zur Dosisreduktion 121

8.1.9. Begleittherapie 123

8.1.10. Kontrolluntersuchungen 123

8.2 Lebensqualitätserhebung (German) 126

8.3 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 130

8.4 TNM Staging for Breast Carcinoma 131

8.5 Informed Consent Document (German) 132

1. Warum wird diese Prüfung durchgeführt? 134

2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall? 134

3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten? 135

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie? 137

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden? 138

6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie? 140

7. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen? 140

8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung? 140

9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert? 140

10. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt? 141

11. Kann meine Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig beendet werden? 141

12. Was geschieht mit meinen Daten? 142

13. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen? 143

Einverständniserklärung 146

Einwilligungserklärungen zum Datenschutz 147

8.6 Ethical board review 150

8.7 Insurance policy 165

8.8 Serious Adverse Event (SAE) form 167

8.9 Signatures 168

8.9.1 Signature of the Clinical Investigator 168

8.9.2 Signatures of the Sponsor and the Biometrist 168

8.10 Product informations (German) 169

8.10.1 Docetaxel 169

8.11 Schedule for Necessary Examinations 208

9 References 209

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

1 Study Synopsis

This is an open-label, multicenter randomized controlled, Phase III study comparing the disease free survival after randomisation in patients treated with 3 cycles of Epirubicin-Fluorouracil-Cyclophosphamide(FEC)-chemotherapy, followed by 3 cycles of Docetaxel(D)-chemotherapy versus 3 cycles of Epirubicin-Fluorouracil-Cyclophosphamide(FEC), followed by 3 cycles of Gemcitabine-Docetaxel(DG)-chemotherapy. Patients will be required to have HER2-neu positive disease and histopathological proof of axillary lymph node metastases (pN_{1-3}) **or** high risk node negative, defined as: pT ≥ 1c ***or*** histopathological grade ≥ 2, ***or*** age ≤ 35 ***or*** negative hormone receptor', if chemotherapy is indicated, but are not allowed to have evidence of distant disease. Patients will have to be entered into the study no later than 6 weeks after complete resection of the primary tumor. No other antineoplastic treatment other than surgical treatment, the defined cytotoxic and endocrine treatment and radiotherapy will be allowed prior to study entry and during the course of the study.

After surgery, leading to R_0 resection of the invasive and intraductal components of the primary tumor, patients will be randomized to one of the following treatments:

Randomization

A: 3 cycles of 5-Fluorouracil 500 mg/m² i.v. body surface area and Epirubicin 100 mg/m² i.v. and Cyclophosphamide 500 mg/m² i.v., (FEC100), each administered on day 1, repeated on day 22, subsequently followed by 3 cycles of Docetaxel 75 mg/m² body surface area i.v. (D), and Gemcitabine 1000 mg/m² i.v. (30 min infusion) (G), administered on day 1, followed by Gemcitabine 1000 mg/m² i.v. (30 min infusion) on day 8, repeated on day 22

B: 3 cycles of 5-Fluorouracil 500 mg/m² i.v. body surface area and Epirubicin 100 mg/m² i.v. and Cyclophosphamide 500 mg/m² i.v., (FEC100), each administered on day 1, repeated on day 22, subsequently followed by 3 cycles of Docetaxel 100 mg/m² body surface area i.v. (D), administered on day 1, repeated on day 22

After the end of chemotherapy all patients will receive biological anti-HER2 treatment with **Trastuzumab** according to the general therapy guidelines.

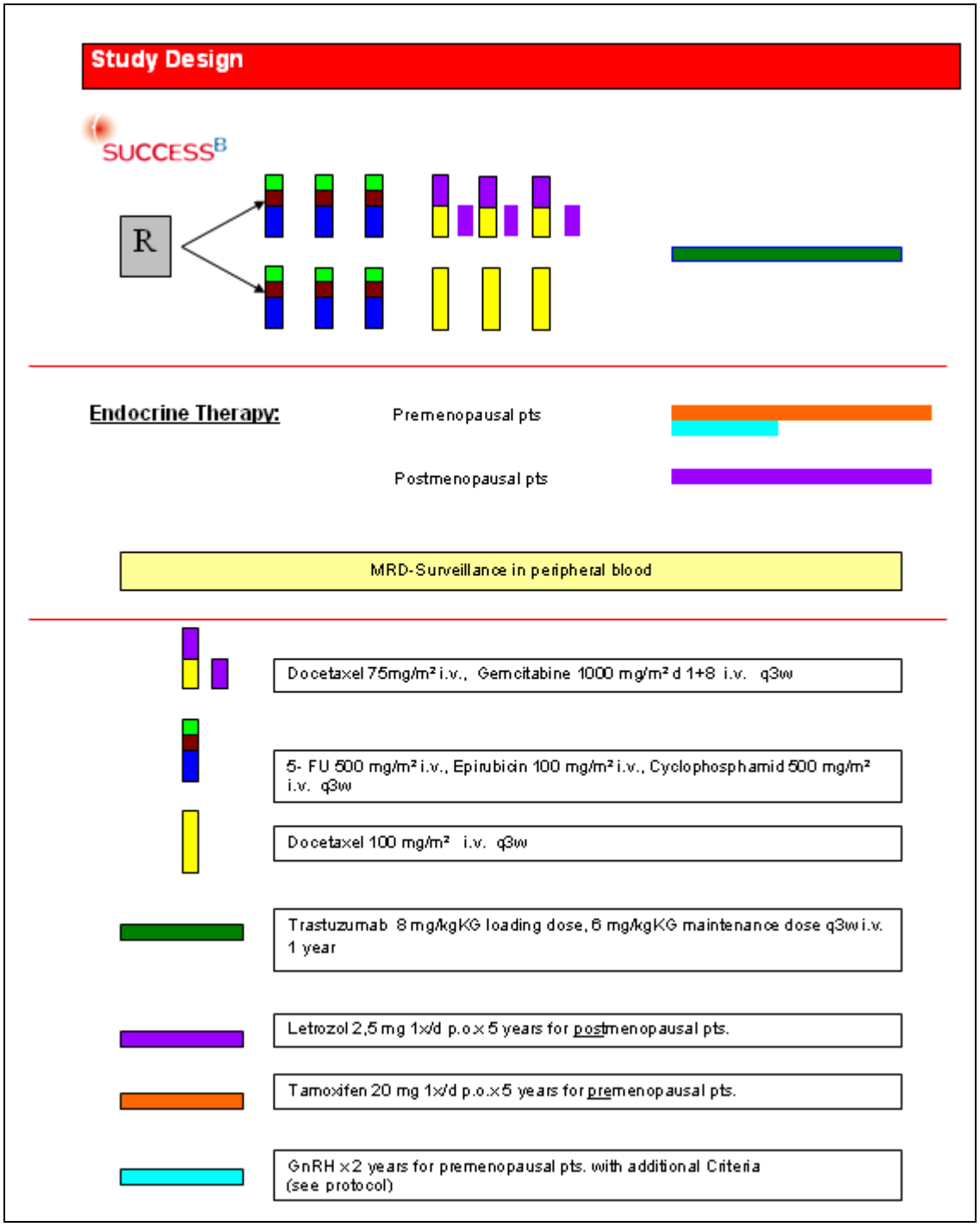
Postmenopausal patients with positive hormone receptor status (≥ 10 % positively stained cells for estrogen and/or progesterone) of the primary tumor will receive **Letrozole** treatment 2,5 mg p.o. per day for 5 years, after the end of chemotherapy. Premenopausal patients will receive Tamoxifen treatment 20 mg p.o. qd. In addition to tamoxifen, all patients with positive hormone receptor status of the primary tumor and under the age of 40 or restart of menstrual bleeding within 6 months after the completion of cytostatic treatment or with premenopausal hormone levels as defined below will receive **Goserelin** 3.6 mg subcutaneously every 4 weeks over a period of 2 years following chemotherapy.(2;3) Premenopausal endocrine status will be assumed, if the following serum levels are met: LH < 20 mIE/ml, FSH < 20 mIE/ml

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

and E_2 > 20 pg/ml. Endocrine therapy will start after the end of chemotherapy.

All patients with breast conserving therapy or more than 3 axillary lymph node metastases or in the following cases after mastectomy:

- T3/T4
- R1-/R2-Resection
- pN+(> 3 involved axillary lymph nodes)
- in cases of 1-3 involved axillary lymph nodes if additional risk factors are present. (additional risk factors are: lymphangiosis carcinomatosis, vessel involvement, multicentric growth, involvement of the pectoralis fascia, safety margin <5mm (4) will receive adjuvant **radiotherapy**.



Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

2 Background

2.1 Systemic Treatment of Primary Breast Cancer

Breast cancer is the most frequent malignoma of the female in all countries of the industrialized western hemisphere. Approximately 28 % of all malignancies in the countries of the European Community (EC) were attributed to neoplasms of the female breast. There were 73.557 deaths caused by breast cancer in the countries of the EC in 1990.(7) While the combination of locoregional and systemic treatment has early been shown to improve the prognosis of the disease considerably,(8) only 25 % of all patients will be cured after primary therapy.

Halsted's demand for radical mastectomy as treatment of choice for breast cancer dates back to the 1880's and was based on the understanding of breast cancer as a locoregional disease. This view was questioned by a series of studies between 1950 and 1970(9). These studies established the advantages of limited local therapy and finally led the way to breast conserving surgery and systemic treatment. Breast conserving treatment, once controversially discussed, is now an established alternative to modified radical mastectomy for surgically manageable breast cancer. Several prospective, randomized controlled trials have uniformly reported similar rates of distant disease free survival and overall survival after long-term follow-up(10-15). While one of the major concerns in breast conserving treatment is the risk for local recurrence, the literature reports wide variation ranging from 3% to 25%(16;17). This risk continuously increases with time at a yearly conditional event probability of approximately 1%(18). This is in contrast to chest wall recurrences, which predominantly take place within the first 3 years after primary treatment. However, local recurrences after breast conserving therapy stay without major impact on the overall survival of these patients.

Systemic treatment is widely accepted as adjuvant, integral part of primary therapy in patients with average to high risk for relapse according the St. Gallen risk criteria:(19)

Table 1 St. Gallen Risk Criteria 2007(20)

Risk category	
Low risk[a]	**Node negative** AND **all** of the following features: pT* ≤2 cm, AND Grade 1**, AND Absence of extensive peritumoral vascular invasion[b], AND ER and/or PgR*** expressed[c], AND HER2/*neu* gene neither overexpressed nor amplified[d], AND Age ≥35 years
Intermediate risk[e]	**Node negative** AND **at least one** of the following features: pT* >2 cm, OR Grade 2-3**, OR Presence of extensive peritumoral vascular invasion[b], OR ER and PgR absent[c], OR HER2/*neu* gene overexpressed or amplified[d], OR Age <35 years **Node positive (1-3 involved nodes)** AND ER and/or PgR expressed, AND HER2/*neu* gene neither overexpressed nor amplified[d]
High risk	**Node positive (1-3 involved nodes)** AND ER and PgR absent, OR HER2/*neu* gene overexpressed or amplified[d] **Node positive (4 or more involved nodes)**

According to this risk assessment, all breast cancer patients should receive adjuvant systemic treatment, except those, who meet all of the following favorable risk

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

criteria:(19)

- no axillary lymph node metastases
- age ≥ 35 years
- endocrine-responsive disease
- tumor ≤ 2 cm
- histopathological grading G1
- no HER2-neu overexpression
- no vascular space invasion.

In all other patients, systemic treatment, either primarily systemic or adjuvant should be considered.
Treatment options should be considered and decided upon in the context of case management meetings, which should include:

- Weekly multidisciplinary case management meetings dealing with
    - diagnosis (surgeons, radiologists and pathologists)
    - further case management (surgeons, radiologists, pathologists, oncologists)
    - advanced breast cancer management
- San Antonio Database (Adjuvant Online) estimate support for decision making
- National guideline conformity assurance
- Daily counselling clinics to support decision making for the relevant patients

Based on increasing evidence, suggesting that HER2-positivity is a negative prognostic factor even in Patients with small node negative tumors, inclusion criteria were redefined for a tumor size ≥ pT1c (According to the AGO Guidelines 2010).
Within this protocol, patients will be treated according to the relevant national and international guidelines.

2.2 Anthracyclines in Adjuvant Therapy of Breast Cancer

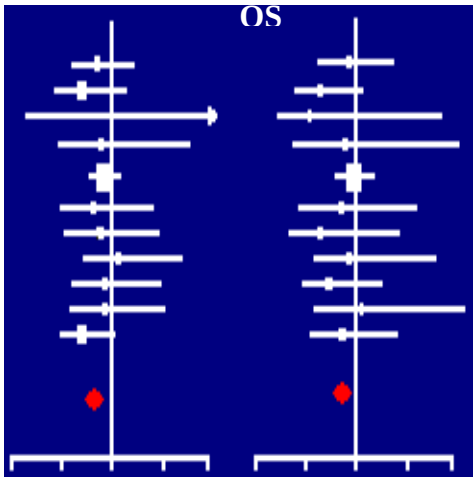
Present data indicate that only women with node-negative breast cancers < 2 cm in diameter and histopathological grade 1 (pT1, pN0, G1) have similar survival likelihood as age-matched women without breast cancer.(21) Therefore, women in this subgroup should only receive chemotherapy in the setting of a controlled clinical trial with carefully informed consent.

The cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) regimen was among the first multiagent regimens to show disease-free survival and overall survival benefits in patients with a more advanced stage of disease.(22;23) CMF still represents the adequate standard of care for patients with low risk disease;(24) for elderly patients and for those patients who have preexisting cardiac dysfunction or hypertension, the nonanthracycline regimen CMF may be preferable.(25) However, for patients with an increased risk for recurrence, several randomized studies and the 2000 Oxford overview confirms that anthracycline-based multiagent chemotherapy offers a significant survival benefit compared with CMF.(26-30) The meta-analysis of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 1998 estimates a recurrence free survival benefit of 3.2% and an overall survival benefit of 2.7 % for anthracycline-based multi agent chemotherapy compared to CMF.(28)

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Figure 1 Randomized trials comparing CMF to anthracycline-based chemotherapies(28)

SECSG-02	6 FAC / 6 CMF
ONCOFR	12 FAC / 12 CMF
SE BCG-A	8 AC / 7 CMF
Br-0283	Polych. / 6 CMF
NSABP-15	AC/AC-CMF/CMF
GUN-03	3 CMFEV / 6 CMF
ICCG	8/6 FEC / 6 CMF
BCSG-3	6 CMFVA / 6 CMF
GABG-3	6 FEC / 6 CMF
Belgium	8 EC / 6 CMF
NCI-MA5	6 FEC / 6 CMF



Anthracycline-based chemotherapy therefore can be assumed as the minimum standard in treating breast cancer patients who need cytostatic treatment. Unfortunately, there is no national or international consensus on which regimen is preferable. Currently, there are two regimen internationally accepted as standard for anthracycline based chemotherapy: the Canadian FEC120 'Levine' regimen(27) and the French FEC100 'Bonneterre' regimen.

The results published by Levine et al. showed clear superiority of FEC chemotherapy over CMF in terms of both disease-free and overall survival. The 5-year recurrence-free survival rates were 63 % in the patient group treated with FEC and 53 % in the patient group treated with CMF (P= .009). The corresponding 5-year actuarial survival rate were 70% and 77%, respectively (P= .03). However, it should be noted, that the rate of hospitalization for febrile neutropenia was significantly higher in the FEC group (8.5 %, compared to 1,1% in the CMF group). None of the febrile neutropenic episodes was fatal. There was no case of congestive heart failure noted in the FEC group. Five patients in the FEC group experienced acute leucemia. In general, patients who received FEC had more acute toxicity than CMF patients. 42 % of the FEC patients had grade 2 or more vomiting compared with only 18 % of CMF patients (P = .0001). Similar differences were seen for nausea and stomatitis. For FEC patients, the median nadir of the white blood cell count was $1.0*10^9$/l, compared to $1.7*10^9$/l in the CMF group.(27)

The French Bonneterre FEC100 regimen (5-FU 500mg/m², Epirubicin 100mg/m², Cyclophosphamide 500mg/m², all i.v. q3s) is even more popular and has proofed to be significantly superior to the FEC50 regimen.(31;32) The 10-year DFS was 45.3% in FEC 50 and 50.7% in FEC 100, with a relative risk (RR) reduction of 24% (Wilcoxon, p=.03). The 10-year OS was 50% and 54.8%, respectively, with a RR reduction of 29% (Wilcoxon, p=.03). In the multivariate analysis including patients and tumor characteristics, FEC 100 remained significantly superior to FEC 50 for both DFS (p=.08) and OS (p=.04). In the FEC 50 arm, long-term side effects (not related to treatment) were: myocardial infarction, and acute lymphoblastic leukemia;

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

in FEC 100: 3 congestive heart failures and 1 acute myeloblastic leukemia FAB 4 (probably related to chemotherapy). Overall, the 10-year DFS/EFS was 44.5% and 49.3%, respectively (Wilcoxon, p=.06). This regimen lacks a direct comparison to the classical CMF-regimen, but also meets the standard criteria of a multi-agent anthracycline regimen, containing at least 30mg/m² epirubicin per week. It appears most unlikely that the Bonneterre FEC100 regimen is inferior to the FEC120 regimen, despite the fact that there is no data on a direct comparison available. Therefore, the Bonneterre FEC100 regimen is widely accepted as alternative anthracycline standard.

Further dose escalations of anthracyclines and of cyclophosphamide beyond the already intense dose have so far not proven superior in large randomized controlled trials.(33-35)

Epirubicin has been chosen as anthracycline component of the standard and experimental therapy regimen for the following reasons:

- Epirubicin (4'-epidoxorubicin) is an antineoplastic agent derived from doxorubicin. The compounds differ in the configuration of the hydroxyl group at the 4' position. Epirubicin, like doxorubicin, exerts its antitumor effects by interference with the synthesis and function of DNA and is most active during the S phase of the cell cycle. The overall activity of epirubicin appears to be comparable with that of doxorubicin,(36) while toxicity is more frequent and more pronounced in patients receiving doxorubicin instead of epirubicin.(37)
- Epirubicin has been successfully used in the Bonneterre regime,(27)
- Epirubicin is used more widely in countries of the European Union, particularly in Germany. Epirubicin based regimens are the corner stone for recommendations of the Gravenbruch and St. Gallen consensus recommendations.(24)
- To evaluate the potential benefit of using gemcitabine in addition to docetaxel, it seemed important and appropriate to use the same anthracycline in the experimental treatment arm as in the standard arm.

2.3 The Role of Taxanes in the Therapy of Breast Cancer

Since about 1995, there is increasing evidence that the taxanes are among the most promising new chemotherapy agents for the treatment of breast cancer.(38) While the majority of data on the efficacy of these agents have been generated with the agent paclitaxel, there now is also sufficient data available on the efficacy of docetaxel containing regimen as new possible standard of care, in order to justify the initiation of this phase III trial.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

2.3.1 Docetaxel in the Treatment of Metastatic Breast Cancer

In four phase II studies involving 134 patients with metastatic breast cancer, classified as anthracycline-resistant, docetaxel produced response rates ranging from 29 % to 54 %, with an overall response rate of 41 % (35 – 50 %, 95 % CI). The median time to progression was 4.3 months, the median survival time was 10.6 months.(39)

Subsequently, several phase III studies have been conducted, comparing therapeutic efficacy and toxicity of docetaxel with that of anthracyclines. In a recently published study of the 303 Study Group, patients were randomized to receive an intravenous infusion of docetaxel 100 mg/m² or doxorubicin 75 mg/m² every 3 weeks for a maximum of seven treatment cycles.(40) 326 patients were followed for a median of 23 months. Overall, docetaxel produced a significantly higher rate of objective response than did doxorubicin (47.8% v 33.3%; P=.008). Docetaxel was also significantly more active than doxorubicin in patients with negative prognostic factors, such as visceral metastases (objective response, 46% v 29%) and resistance to prior chemotherapy (47% v 25%). Median time to progression was 26 weeks in the docetaxel group, compared to 21 weeks in the doxorubicin group (difference not significant). However, median overall survival was similar in the two groups (docetaxel, 15 months; doxorubicin, 14 months). Febrile neutropenia occurred more frequently in the doxorubicin group (12.3 %, compared to 5.7 % in the docetaxel group).

At the 1999 ASCO meeting, Nabholtz et al. presented a pivotal randomized phase III study of doxorubicin plus docetaxel (50/75) versus doxorubicin plus cyclophosphamide (60/600) as first-line chemotherapy for 429 patients with metastatic breast cancer, doxorubicin/docetaxel emerged as the more effective regimen. The response rate in patients with doxorubicin plus docetaxel was 60 % compared to 47 % in patients with doxorubicin plus cyclophosphamide.(41;42) In another phase III study by this author, docetaxel was compared with mitomycin plus vinblastine (MV) in patients with metastatic breast cancer (MBC) progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 392 patients were randomized to receive either docetaxel 100 mg/m^2 intravenously (i.v.) every 3 weeks or mitomycin 12 mg/m^2 i.v. every 6 weeks plus vinblastine 6 mg/m^2 i.v. every 3 weeks. Median time to progression and overall survival were significantly longer with docetaxel than MV (19 vs. 1 weeks, P=.001, and 1.4 vs. 8.7 months, P=.0097, respectively).(43)

At the ASCO 2001 meeting, Bonneterre et al. presented a randomized phase II study to evaluate the activity of ET (75/75 mg/m^2) combination versus a standard anthracycline based regimen (FEC 75) in first line metastatic breast cancer patients. In this study, out of 105 evaluable patients, the response rate was 65% in the ET-arm and 37% in the FEC-arm. The authors concluded that the ET activity appeared considerably higher than the FEC activity.(44) In another phase III study at this meeting, Docetaxel, Doxorubicin and Cyclophosphamide (75/50/500 mg/m^2) was compared to FAC (500/50/500 mg/m^2) d1q3wk (maximum 8 cycles) as first line chemotherapy for metastatic breast cancer. As depicted in the following table, this study confirmed superiority of docetaxel-anthracycline based regimen compared to anthracycline containing multi-agent chemotherapy in terms of response rates.(45)

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Table 2 Randomized Phase III Trial Comparing DAC to FAC in Metastatic Breast Cancer(45)

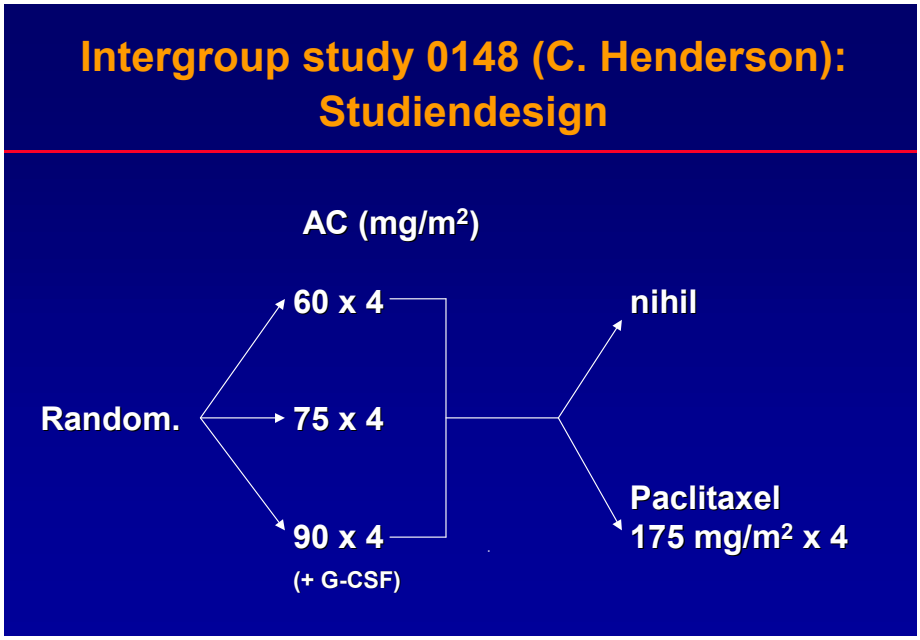
Efficacy Intent to treat	TAC	FAC	
Entered/Treated pts	242/238	242/237	
Overall Response Rate	54%	43%	p=0.023
CR	8%	5%	
PD	10%	13%	
Response Rate by subgroups			
Visceral/Lung	51%/54%	45%/42%	
≥3 organs	56%	44%	
Adjuvant CT	57%	38%	

2.3.2 Taxanes in the Adjuvant Treatment of Primary Breast Cancer

2.3.2.1 Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Primary Breast Cancer

Based on the 20- and 30-months results of the Cancer and Leukemia Group B (CALBG) 9344 trial, the addition of paclitaxel to the adjuvant treatment of node-positive breast cancer has been approved in the United States, but not in Europe.(35) In this trial, patients were prospectively randomized to receive three different doses of adriamycin (60 mg/m², 75 mg/m², 90 mg/m² as part of four cycles AC chemotherapy), followed by a randomization between nihil (AC) or subsequent therapy with 175 mg/m² paclitaxel (AC→T).

Figure 2 CALGB 9344 prospectively randomized trial to compare 4 cycles of AC with 4 cycles of AC followed by Paclitaxel(35)



Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

At the time of first presentation of these data, the recurrence free survival rate at 18 months follow-up was 86 % in the AC treatment arm and 90 % in the AC→T treatment arm (P=.0077). The overall survival rates were 95 % and 97 %, respectively (P=.039). No differences were seen between the patient groups with different doses of anthracycline. However, currently up-dated study results, presented by Henderson et al. at the 2000 San Antonio Breast Cancer Symposium and at the National Institute of Health CDC Meeting, did not maintain the same level of significance.

Table 3 Development of study results of the CALGB 9344 by extended follow-up

	ASCO 98	*SNDA 99*	*NIH CDC 2000*
Median Follow-up (months)	21	30	52
Number of recurrences	423	624	901
Number of deaths	200	342	589
Reduction of hazard ratio (recurrence)	22 %	22 %	13 %
Reduction of hazard ratio (death)	26 %	26 %	14 %

Further criticisms of the CALGB trial include that it is not clear to what extent the duration of treatment, which was longer in the AC→T treatment arm, may have influenced the study results. In 2003, the final analysis of the study was published, mostly confirming the initially indicated survival benefit.(46) The hazard reductions from adding Paclitaxel to AC were 17% for recurrence (adjusted Wald chi(2) P =.0023; unadjusted Wilcoxon P =.0011) and 18% for death (adjusted P =.0064; unadjusted P =.0098). At 5 years, the disease-free survival (+/- SE) was 65% (+/- 1) and 70% (+/- 1), and overall survival was 77% (+/- 1) and 80% (+/- 1) after AC alone or AC plus Paclitaxel, respectively. The effects of adding paclitaxel were not significantly different in subsets defined by the protocol, but in an unplanned subset analysis, the hazard ratio of AC plus Paclitaxel versus AC alone was 0.72 (95% confidence interval, 0.59 to 0.86) for those with estrogen receptor-negative tumors and only 0.91 (95% confidence interval, 0.78 to 1.07) for patients with estrogen receptor-positive tumors, almost all of whom received adjuvant Tamoxifen. The additional toxicity from adding four cycles of paclitaxel was generally modest. The authors concluded that the addition of four cycles of paclitaxel after the completion of a standard course of AC improves the disease-free and overall survival of patients with early breast cancer

Preliminary results of the other major trial, including paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer, the NSABP B-28 trial were presented at the ASCO 2003 meeting.(47) In this study with similar design, paclitaxel 225 mg/m² q4w following four cycles of AC were applied instead of 175 mg/m². All patients 50 years and those < 50 with ER-or PgR-positive tumors also received tamoxifen 20 mg p.o. daily for 5 years, starting with AC. Most frequently reported grade 3+ toxicity on AC (% of pts): day 1 granulocytopenia: 8%, febrile neutropenia: 7%, nausea: 6%, vomiting: 5%,

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

infection: 3%, thromboembolic events: 2% and stomatitis: 2%. Most frequently reported grade 3+ toxicities on T (% of pts): neurotoxicity: 19%, arthralgia/myalgia: 11%, day 1 granulocytopenia: 4%, febrile neutropenia: 2%, infection: 2%, thromboembolic events: 2% and hypersensitivity reactions: 1%. While after a median follow-up of 64.6 months, disease free survival was significantly improved in patients receiving paclitaxel (p=0.008), overall survival did not differ statistically between the two treatment arms (p=0.46).

Figure 3 Disease Free Survival of NSABP B-28 Trial(47)

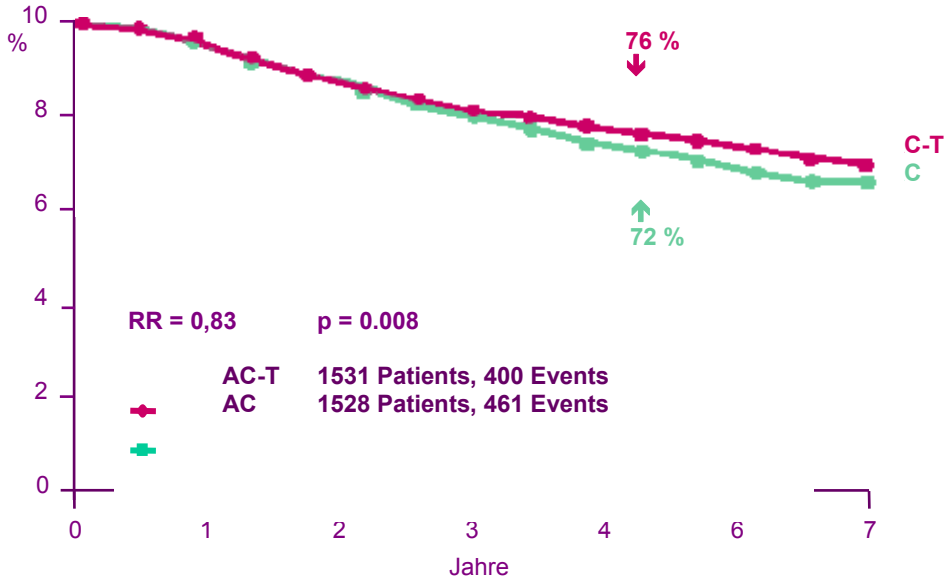
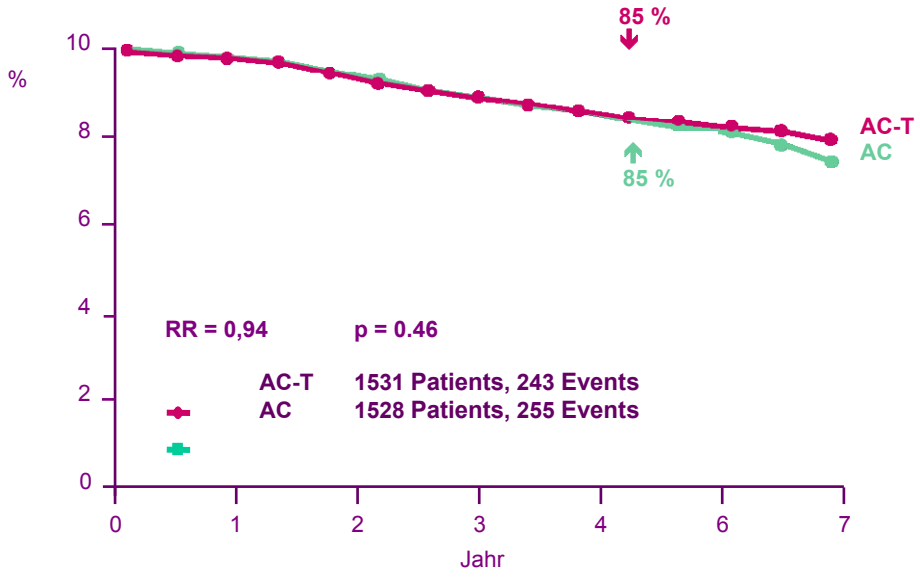


Figure 4 Overall Survival of NSABP B-28 Trial(47)

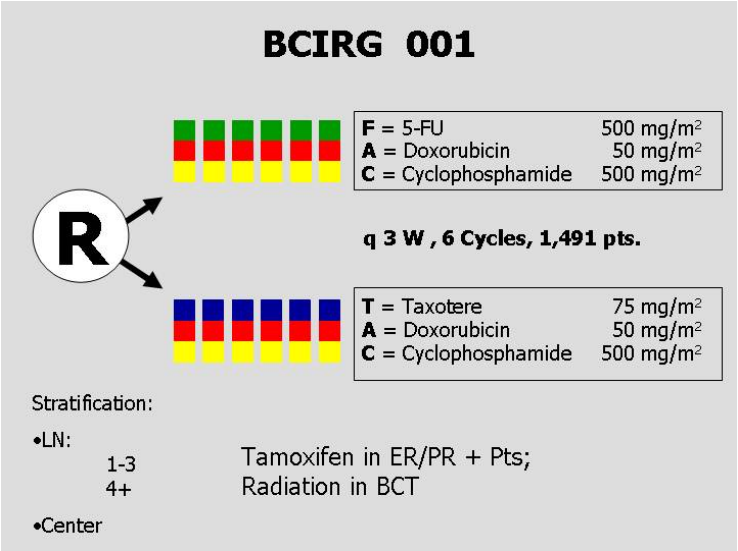


Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

2.3.2.2 Docetaxel in the Adjuvant Treatment of Primary Breast Cancer

To date, there are results of two major randomized Phase III trials including docetaxel in the adjuvant treatment of breast cancer available. The first, more mature trial, the BCIRG 001 trial compared TAC (75/50/500 mg/m2 q3wk x 6) with FAC (500/50/500 mg/m2 q3wk x 6) in node positive breast cancer.

Figure 5 BCIRG 001 Study Design



At the ASCO Annual Meeting 2002, a planned interim analysis at 33 mos median follow-up (range 0-49 mos) was presented.(48) Cox analysis for disease free survival showed a relative risk ratio for TAC/FAC of 0.64 (0.50,0.81; p=0.0002) and for overall surival 0.71 (0.50,1.00; p=0.049). For DFS, there were 119 events on TAC and 170 on FAC; 82% of patients on TAC and 74% on FAC were alive and disease-free. However, in patients with more than 3 metastatic axillary lymph nodes, neither disease free, nor overall survival differed significantly between the two study arms. Febrile neutropenia (24% vs 2%) and grade 3/4 infection (2.8% vs 1.3%) were higher with TAC. No septic deaths occurred. Other grade 3/4 toxicities in > 5% of patients included nausea (9%), vomiting (7%), asthenia (5%) with FAC and asthenia (11%), stomatitis (7%) with TAC. Congestive heart failure incidence was 1.2% on TAC and 0.1% on FAC.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Table 4 2nd Interim Analysis of the BCIRG 001 Study(49)

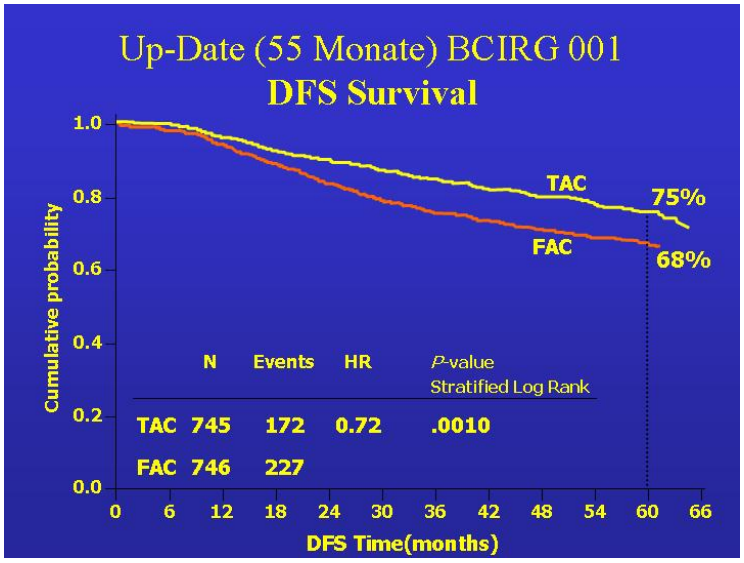
Intent-to-Treat Efficacy Analyses Prospectively Powered (n=1,491)

DFS	Hazard Ratio TAC/FAC (95% CI)	P-value
Adjusted for N status (Primary endpoint)	0.72 (0.59-0.88)	0.0010
1-3 nodes (n=923)	0.61 (0.46-0.82)*	0.0009
4+ nodes (n=568)	0.82 (0.63-1.08)*	0.1629
Hormone Receptor Positive†	0.73 (0.57-0.94)	0.0132
Hormone Receptor Negative†	0.66 (0.47-0.93)	0.0163
Overall Survival		
Adjusted for N status	0.70 (0.53-0.91)	0.0080

**Ratio of Hazard Ratios: 1.34 (0.90-2.00), p= 0.1476, †: Centrally reviewed*

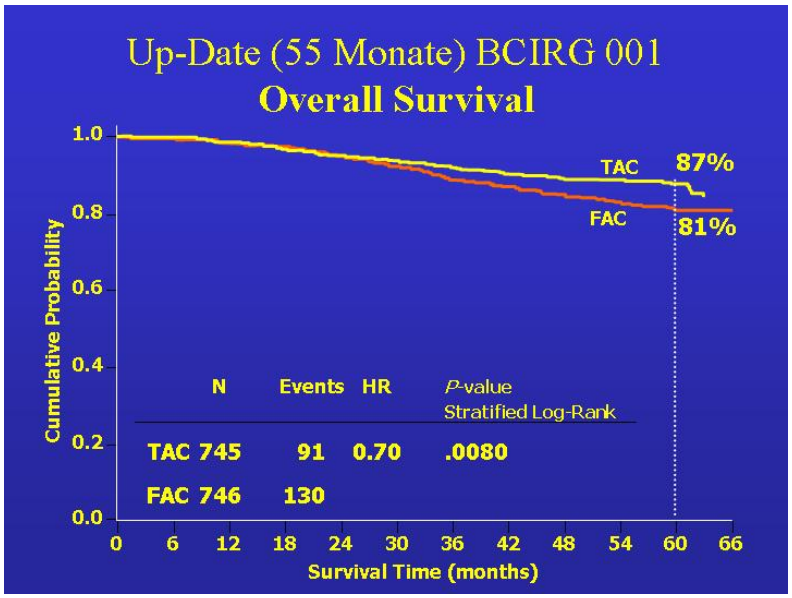
At the SABCS 2003, the second interim analysis was presented. At a median follow-up of 55 months and 399 DFS events, a statistical boundary of 0.001 for DFS adjusted for nodal (N) status was defined for this analysis.(49) For DFS, there were 172 events on TAC and 227 on FAC: 80% and 75% of pts on TAC were alive and disease-free at 4 and 5 years respectively, vs.71% and 68% on FAC. For OS, there were 91 events on TAC and 130 on FAC: 89% and 87% of pts on TAC were alive at 4 and 5 years respectively, vs. 85% and 81% on FAC. HER2neu amplification was centrally reviewed. TAC/FAC/DFS hazard ratio was 0.61 (0.42-0.90; p=0.0118) in HER2+ pts, and 0.76 (0.58-0.99; p=0.0380) in HER2- pts. There were no changes in the toxicity profile since the first interim analysis.

Figure 6 Disease Free Survival of BCIRG 001 at 2nd Interim Analysis(49)



Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

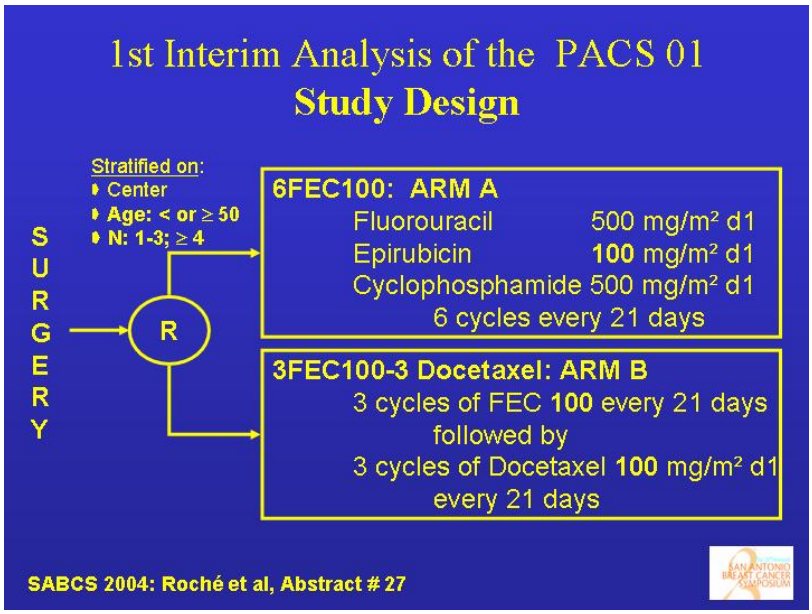
Figure 7 Overall Survival of BCIRG 001 at 2nd Interim Analysis(49)



The results of the first interim analysis of the other randomized Phase III trial, the French PACS 01 study were presented at the SABCS 2004.(50) Pts. had localized, resectable, non pre-treated, unilateral breast cancer. Main inclusion criteria were: age < 65 years, at least one positive node, no metastasis, normal cardiac, hepatic, haematological and renal functions. Arm A: 6 cycles of FEC100 (5FU/epirubicin/cyclophosphamide 500/100/500 mg/m² day 1, every 3 weeks); Arm B: docetaxel 100 mg/m² (day 1, every 3 weeks) replaced FEC100 for the last 3 cycles. First chemotherapy was to be started no more than 42 days after surgery. G-CSF was given in cases of febrile neutropenia or delay of neutrophil recovery by day 21. Radiotherapy was mandatory after conservative surgery and tamoxifen was given for 5 years if tumors were positive for at least one hormone receptor (HR). To ensure a minimal power of 90%, the analysis was to be carried out at a median follow-up of 60 months and, if at that time, 469 events or more have been observed.

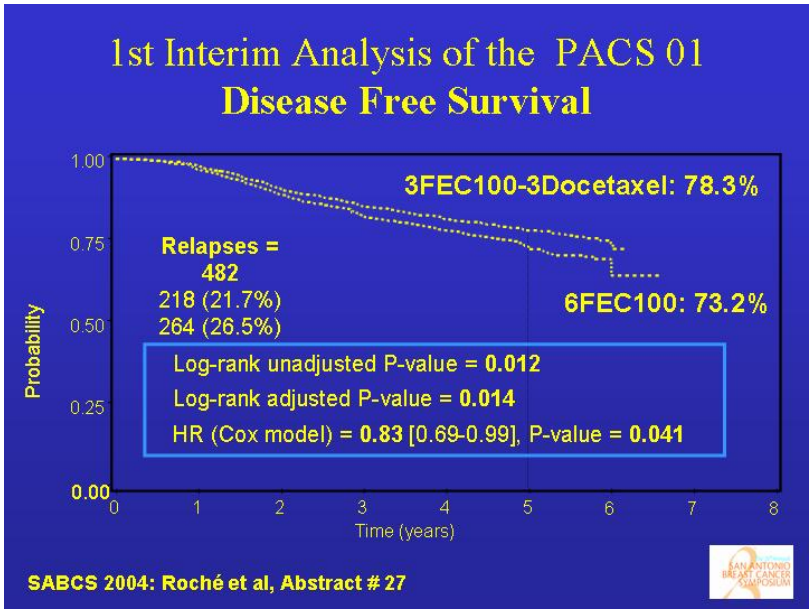
Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Figure 8 PACS 001 Study Design



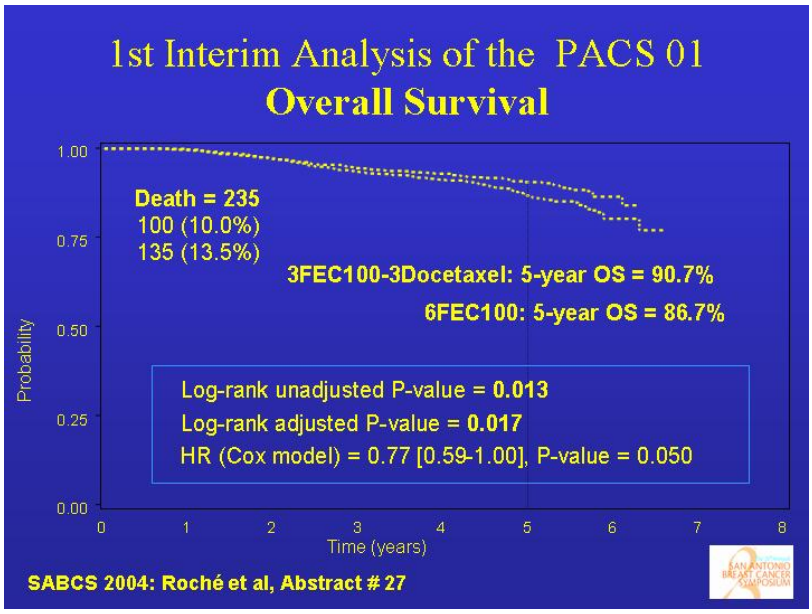
Treatment was completed for 95% and 93.4% of pts in arms A and B, respectively. Toxicity was reported at 2003 SABCS (abstract 144). More febrile neutropenia and nail disorders were observed in Arm B and a more decreased and subnormal LVEF at the end of chemotherapy Arm A. Five cases of leukaemia (3 Arm A; 2 Arm B) were observed. No toxic deaths have been reported. As of 30 April 2004, 465 pts have experienced at least one event: 93 locoregional relapses, 324 metastasis, 38 contralateral breast cancers, and 10 deaths as first event. A total number of 37 second cancers and 210 deaths were registered. The 5 year efficacy results revealed a significant benefit for patients receiving 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel in terms of disease free survival (p=0.014) and overall survival (p=0.017).

Figure 9 Disease Free Survival of PACS 01 at 5 Years of Follow-up(50)



Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Figure 10 Overall Survival of PACS 01 at 5 Years of Follow-up(50)

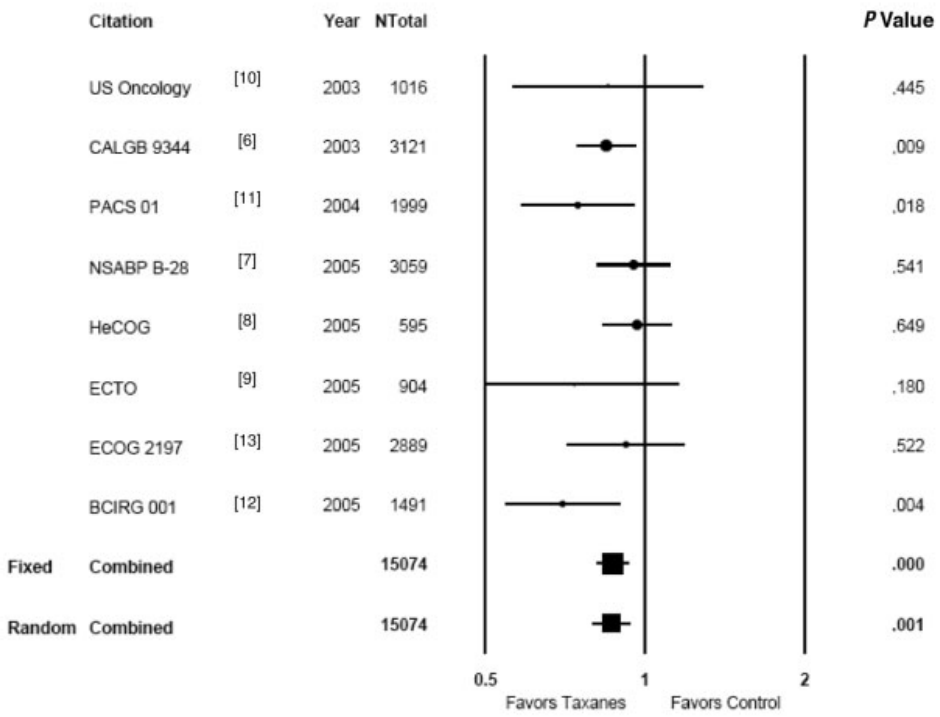


The results of this study provide sufficient evidence to choose the superior treatment arm of the PACS01 study as control arm of this protocol.

A recent pooled analysis of 9 available adjuvant Phase III taxane trials showed significant differences in favor of taxanes. Such differences were seen in DFS in the overall (RR: 0.86;95% CI, 0.81-0.90 [P_.00001]) and lymph node-positive population (RR: 0.84; 95%CI, 0.79-0.89 [P_.0001]), and in OS in the overall (RR: 0.87; 95% CI, 0.81-0.83 [P_.0001]) and lymph node-positive population (RR: 0.84; 95% CI, 0.77-0.92 [P_.0001]). The absolute benefits in DFS and OS in favor of taxanes ranged from 3.3% to 4.6% and from 2.0% to 2.8%, respectively. The authors concluded that considering all the available Phase III trials, taxane-based adjuvantchemotherapy for early breast cancer seems to add a significant benefit.(51)

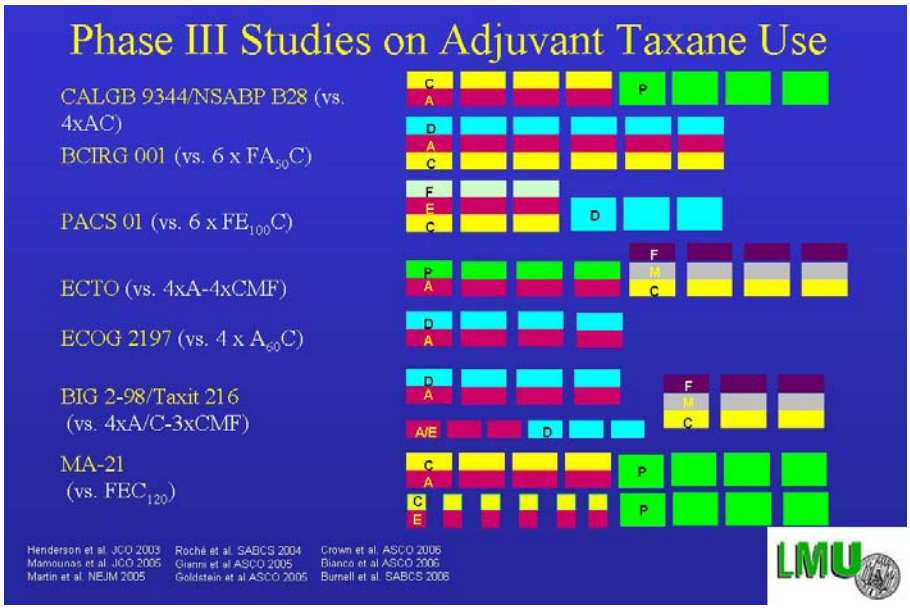
Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Figure 11 Overall Survival in the Overall Population of pooled analysis of 9 available adjuvant Phase III taxane trials(51)



Right now, there are 8 treatment protocols evaluating the optimization of docetaxel in the adjuvant treatment of breast cancer with currently 14,104 patients to be enrolled.(52) However, no efficacy results have been demonstrated so far. Optimal use of anthracyclines and taxanes in early breast cancer remains a promising area of research,(53) as will be evaluated by this study.

Figure 12 Synopsis of Trials Evaluating the Role of Taxanes in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer



Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

2.4 Gemcitabine in the Treatment of Breast Cancer

2.4.1 Gemcitabine as single agent and combination drug

Gemcitabine is an antimetabolite drug effective in breast cancer as a single agent and in combination with other chemotherapeutic agents. Its unique mechanisms of action, which involve masked DNA chain termination and several self-potentiating effects on DNA and RNA synthesis enzymes, result in broad and potent activity across many cancer types.(54) In a total of nine studies, gemcitabine monotherapy has reached response rates of up to 37% in the first-line setting, 26% in the second-line setting, and 18% or better in the third-line setting. Gemcitabine is an excellent choice for combination therapy by its unique mechanism of action and favorable toxicity profile, thus limiting the risk of pretreatment-related drug resistance and overlapping toxicity, and by its potential for synergistic interaction with some combination partners as indicated in preclinical studies.(55)
In breast cancer, as a single agent, gemcitabine yields response rates ranging from 14%-37% as first-line therapy for advanced breast cancer and 23%-42% as salvage therapy. However, these were small studies with large confidence intervals around all the indices of benefit including response rate, response duration, and time to disease progression. Gemcitabine is associated with higher response rates when used in combination with other agents.(54) The combination of gemcitabine and anthracyclines-containing double- and triple-drug combinations used to treat patients with early-stage and advanced breast cancer were promising, with good tolerability and overall response rates ranging from 33%-89% in advanced disease.(56) Numerous phase II clinical studies have combined gemcitabine with other active agents such as taxanes, vinorelbine, vindesine, cisplatin, 5-fluorouracil, as well as anthracyclines across various regimens and conditions of pretreatment. Most of these two-drug combinations have consistently demonstrated higher efficacy than either single agent, particularly in pretreated patients. Even higher efficacy has been obtained with triple-drug regimens including gemcitabine, anthracyclines (epirubicin or doxorubicin), and paclitaxel; these regimens have yielded overall response rates of 58-92% as first-line treatment.(55)

2.4.2 Gemcitabine in combination with taxanes in breast cancer

The taxanes are recognized as some of the most active single agents in breast cancer and demonstrate remarkable activity with manageable toxicity in combination with gemcitabine. Gemcitabine, a novel S-phase specific cytidine nucleoside analogue of deoxycytidine, has broad antitumor activity with significant monotherapy activity in breast cancer, with response rates ranging from 22% to 42%, depending on the pretreatment characteristics of the patients. In general, gemcitabine`s favorable single-agent activity and novel mechanism of action, in addition to its largely nonoverlapping toxicities, have facilitated its further development in combination with a variety of chemotherapy agents, including the taxanes. Several phase I and II trials have reported impressive activity for the gemcitabine/taxane doublet with the suggestion of synergism between these 2 classes of agents. Given the remarkable and durable activity reported for this doublet, subsequent phase II trials have focused on optimizing doses and schedules.(57)

Initial studies evaluated a variety of gemcitabine/taxane administration schedules (Table 5).(58-64) Early trials focused on fractionated gemcitabine schedules (days 1,

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8, and 15) with taxane administration as a single dose. Murad et al reported the results of 29 patients with mostly anthracycline refractory metastatic disease who were treated with 175 mg/m 2 paclitaxel on day 1 followed by gemcitabine on days 1, 8, and 15 at a 1000 mg/m^2 every 28 days.(65) Significant thrombocytopenia (18.5%) experienced by the first 5 patients resulted in elimination of the day 15 gemcitabine dose with the remaining patients treated on a 21-day schedule. Well tolerated, an overall response rate of 55% was noted, including 5 complete responses (CRs). Growth factor use in one third of the patients resulted in only a 9% rate of grade 3/4 neutropenia. The paclitaxel/gemcitabine combination was highly active with more than half of the patients achieving objective responses translating into a median survival of 12 months. However, the highest response rate and median survival was achieved for a gemcitabine/taxane doublet, utilizing the gemcitabine days 1, 8, and 15 schedule with docetaxel.(58) In this multicenter trial, 39 patients (33 had received prior anthracyclines) were treated with docetaxel 100 mg/m^2 on day 1 and with gemcitabine 800 mg/m^2 on day 1 and 8. Responses were dramatic with an overall response rate of approximately 79% with 2 CRs, 29 partial responses (PR), and 3 with stable disease (SD). Grade 3/4 neutropenia was universal, occurring in all enrolled patients, and with the stipulation that no growth factor use was permitted. Febrile neutropenia, however, was infrequent and evident in only 3 patients. Thrombocytopenia was also infrequent with only 1 patient with grade 3 thrombocytopenia and no grade 4 occurrences. The only remarkable grade 3/4 nonhematologic toxicity, occurring in 13 patients, was asthenia.

Vici et al evaluated higher doses of gemcitabine at 1500 mg/m^2 with paclitaxel at 150 mg/m^2 on days 1 and 15 at 28-day intervals.(59) All 20 patients evaluable for efficacy had received prior anthracyclines. Overall response rate was 45% with 10% CRs. As a result of mandated growth factor support on days 7-9 and 20-22, only 11% of the patients demonstrated grade 3/4 neutropenia. Median time to progression (TTP) was 8 months. At least 5 additional phase II trials have reported significant activity evident for the gemcitabine/taxane doublet, each exploring a gemcitabine schedule of days 1 and 8 in patients with previously treated MBC. Both Fountzilas et al and Schneeweiss et al used lower doses of gemcitabine at 1000 mg/m^2 on days 1 and 8, with docetaxel 75 mg/m 2 on day 1 only.(60;61) In the first trial, despite all patients being notably anthracycline resistant, median survival surpassed 1 year. Only 19 of 29 enrolled patients were evaluable for efficacy at the time Schneeweiss reported results with a noted response rate of 47% with 5 CRs. In both trials, grade 3/4 neutropenia occurred in nearly 50% of the patients with nonhematologic toxicity consisting primarily of asthenia and fatigue.(64) Mucositis was the most frequent nonhematologic toxicity with this schedule.

A suggestion of synergism between gemcitabine and taxanes has been evident in at least 2 studies. A day-8 docetaxel schedule with gemcitabine 900 mg/m^2 given on days 1 and 8 was administered to 52 patients with anthracycline-pretreated breast cancer, half of whom had also previously been treated with a prior taxane-based regimen.(62) Growth factor used on days 9-16 resulted in only 29% grade 3/4 neutropenia. The overall response rate was 54%, which is surprising, particularly in the light of the fact that just over 50% of enrolled patients had been exposed to prior taxane therapy. Eleven of 25 patients (44%) previously treated with taxane-based regimen demonstrated 1 CR and 10 PRs to the gemcitabine/taxane doublet. Furthermore, 4 of these 11 responders had progressed while being actively treated with the taxane and in 3 of these 4 responders, docetaxel was the front-line taxane

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

administered. Grade 3/4 thrombocytopenia was evident in 21%, reflecting the extensively pretreated patient characteristics. Another study of Alexopoulos et al possessed an entirely unique design. Thirty-six patients with anthracycline-resistant MBC demonstrated either stable (n = 22) or progressive (n = 14) disease after 4-6 cycles of single-agent docetaxel.(63) They went on to continue treatment with docetaxel 100 mg/m^2 every 21 days to which gemcitabine was added at 900 mg/m^2 on days 1 and 8. There were 3 CRs and 23 PRs among these 36 patients, for an overall response rate of 72%. Of the 14 patients who demonstrated progression to single-agent docetaxel, 9 responded to the combination, as did 17 of the 22 patients with SD. The gemcitabine/docetaxel doublet provided additional benefit over single-agent docetaxel, although no toxicity data were available. The remarkable responses evident in the gemcitabine/docetaxel doublet, despite previous taxane exposure, imply that noteworthy synergism exists between these 2 agents. Collectively, these studies demonstrate that the gemcitabine/taxane doublet may serve as a potent regimen, particularly following anthracycline and/or taxane pretreatment. Irrespective of the schedule used, response rates for the gemcitabine/taxane doublet have ranged from 36% to 79%, depending on the pretreatment characteristics of the patients. As a final point, although preclinical data are inconclusive with regards to the synergism evident between taxanes and gemcitabine, they clearly support the use of this combination, serving as an impetus to further evaluate this doublet in future phase III trials.(57)

Table 5 Phase II Studies of Gemcitabine and Taxanes in Patients with Pretreated Metastatic Breast Cancer

Study	Number of Patients	Gemcitabine Dosage	Taxane Regimen	ORR
Murad et al[22]	29	1000 mg/m^2 days 1 and 8 every 21 days*	Paclitaxel 175 mg/m^2 day 1 every 21 days	55%
Laufman et al[23]	39	800 mg/m^2 days 1, 8, and 15 every 28 days	Docetaxel 100 mg/m^2 day 1 every 28 days	79%
Vici et al[24]	27	1500 mg/m^2 days 1 and 15 every 28 days	Paclitaxel 150 mg/m^2 days 1 and 15 every 28 days	45%
Fountzilas et al[25]	40	1000 mg/m^2 days 1 and 8 every 21 days for 6 cycles	Docetaxel 75 mg/m^2 day 1 every 21 days for 6 cycles	36%
Lenz et al[26]	29	1000 mg/m^2 days 1 and 8 every 21 days	Docetaxel 75 mg/m^2 day 1 every 21 days	47%
Mavroudis et al[27]	52	900 mg/m^2 days 1 and 8 every 21 days	Docetaxel 100 mg/m^2 day 8 every 21 days	54%
Alexopoulos et al[28]	36	900 mg/m^2 days 1 and 8	Docetaxel 100 mg/m^2 day 8 every 21 days	72%
Brandi et al[29]	37	1000 mg/m^2 days 1 and 8 every 21 days	Docetaxel 80 mg/m^2 day 8 every 21 days	60%

*Reduced from 1000 mg/m^2 on days 1, 8, and 15 every 28 days after the first 5 patients experienced significant thrombocytopenia (18.5%).

As first-line treatment in patients with MBC, the gemcitabine/taxane doublet has generally reported high response rates (Table 6).(66-68) With paclitaxel at 175 mg/m2 and gemcitabine 1200 mg/m 2 on a days 1 and 8, Genot et al reported

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

outcomes for 40 patients.(67) Two CRs and 13 PRs for an overall response rate of 42% was noted with 76 events of grade 3/4 granulocytopenia. Median TTP was nearly 8 months. Employing the identical regimen, Delfino et al reported a 14% CR rate with an overall response rate of 55%.(66) Only 14% of patients demonstrated grade 3/4 leukopenia. Regardless of the pretreatment characteristics of patients, the paclitaxel/gemcitabine combination resulted in manageable myelosuppression. A first-line treatment of docetaxel 35 mg/m^2 given on days 1, 8, and 15 in combination with gemcitabine is underway.(68) Preliminary results for 8 of a goal of 50 patients demonstrate an impressively high response rate of 75%, a figure reminiscent of the 79% response rate noted for standard day 1 full dose docetaxel in the trial by Laufman and colleagues. Although less hematologic toxicity is expected than was noted in that trial, no toxicity data were available at the time of this preliminary report.

Table 6 Phase II Studies of Gemcitabine and Taxanes in Patients Metastatic Breast Cancer as First Line Treatment

Study	Number of Patients	Gemcitabine Dosage	Taxane Regimen	ORR
Genot et al[31]	40	1200 mg/m^2 days 1 and 8 every 21 days	Paclitaxel 175 mg/m^2 day 1 every 21 days	42%
Delfino et al[32]	42	1200 mg/m^2 days 1 and 8 every 21 days	Paclitaxel 175 mg/m^2 day 1 every 21 days	55%
Palmeri et al[33]	16	800 mg/m^2 days 1, 8, and 15 every 28 days	Docetaxel 35 mg/m^2 days 1, 8, and 15 every 28 days	75%

An alternative option, which is followed frequently in the palliative setting, is the gemcitabine-taxane combination in a biweekly schedule (

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Table 7),(69-73) which is, however, not suitable for this study. Since in the SUCCESS B-Study, the question, whether the addition of gemcitabine to docetaxel leads to an optimized taxane efficacy in the adjuvant settings, needs to be addressed in a clear concept, differences in the scheduling between the control and the study arm will not be allowed.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Table 7 Phase II Studies of Gemcitabine and Taxanes in Patients Metastatic Breast Cancer as Biweekly Treatment

Study	Number of Patients	Gemcitabine Dosage	Taxane Regimen	ORR
Colomer et al[34]	43	2500 mg/m^2 day 1 every 14 days	Paclitaxel 150 mg/m^2 day 1 every 14 days	Overall, 69% HER2−, 85% HER2$^+$, 40%
Llombart et al[35]	43	2500 mg/m^2 day 1 every 14 days	Paclitaxel 150 mg/m^2 day 1 every 14 days	68%
Sanchez-Rovira et al[36]	44	2500 mg/m^2 days 1 and 15 every 28 days	Paclitaxel 135 mg/m^2 days 1and 15 every 28 days	45%
Kornek et al[37]	52	1500 mg/m^2 days 1 and 15 every 28 days	Docetaxel 50 mg/m^2 days 1 and 15 every 28 days	61%
Pelegri et al[38]	49	2500 mg/m^2 day 1 every 14 days	Docetaxel 65 mg/m^2 day 1 every 14 days	66%

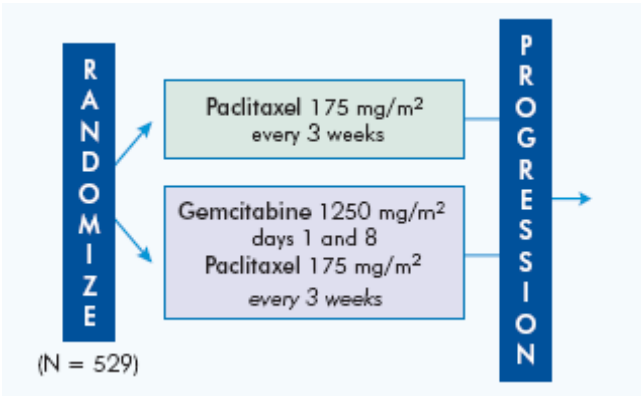
Because of numerous phase II trials demonstrating efficacy of gemcitabine/taxane combinations as either a first- or second-line treatment of MBC, a phase III randomized trial was undertaken to evaluate the specific question of added benefit of gemcitabine to paclitaxel, an agent approved for monotherapy as first-line treatment of MBC.

An interim analysis of this large, global phase III study, presented at the ASCO 2003 Annual Meeting, demonstrated that first-line treatment with gemcitabine/paclitaxel is more efficacious than paclitaxel alone (Figure 13).(74) This study compared Gemcitabine and Paclitaxel with T in 529 pts with MBC previously treated with an anthracycline, but no prior chemotherapy for MBC. Objectives were overall survival (OS), progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR), QoL, palliation of pain, toxicity, and time to progressive disease (TTP; primary interim analysis objective). Patients with histologically confirmed, measurable metastatic breast cancer with prior adjuvant/neoadjuvant anthracyclines (or non-anthracyclines if clinically contraindicated) and Karnosfyk Prognostic Score ³?70 were randomized to Gemcitabine and Paclitaxel (G 1250 mg/m^2 d1,8; T 175 mg/m^2 d1) or Paclitaxel (175 mg/m^2 d1) q21d until progressive disease. Between 8/99 and 4/02, 529 pts were randomized (267 Gemcitabine and Paclitaxel and 262 Paclitaxel) at 98 sites. Median age was 53 yrs. Arms were balanced; >70% had visceral metastases, 75% had >2 sites of metastatic disease, one-third had receptor-positive disease, and 96% had prior anthracyclines. Median cycles given were 6 for Gemcitabine and Paclitaxel and 5 for Paclitaxel. Median TTP was 5.4 mos (95% CI, 4.6-6.1 mos) for Gemcitabine and Paclitaxel and 3.5 mos (95% CI, 2.9-4.0 mos) for Paclitaxel (p=0.0013). The Hazard ratio was 0.734 (95% CI, 0.607-0.889; p=0.0015) with an increased probability of ~50% for Gemcitabine and Paclitaxel of being progression-free at 6 mos. PFS was significantly better with Gemcitabine and Paclitaxel (p=0.0021). ORR was 39.3% (95% CI, 33.5%-45.2%) for Gemcitabine and Paclitaxel and 25.6% (95% CI, 20.3%-30.9%) for Paclitaxel (p=0.0007). Gemcitabine and Paclitaxel had numerical improvement in analgesic level, pain relief, and global QoL (p=NS). CTC grade 4

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

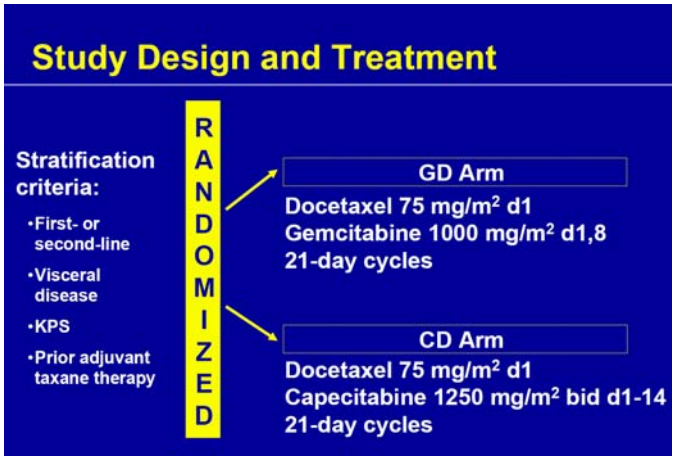
hematologic toxicity was more pronounced with Gemcitabine and Paclitaxel vs Paclitaxel (17.2% vs 6.6% neutropenia, 1.1% vs 0.4% anemia, 0.4% vs 0% thrombocytopenia, 0.4% vs 0% F/N). Non-hematologic toxicity was manageable in both arms. There was 1 toxic death per arm. Conclusions: Gemcitabine and Paclitaxel demonstrated significant efficacy advantages over Paclitaxel in pts with MBC. Toxicity was manageable and expected.(74)

Figure 13 Registation Study for Gemcitabine: Randomized studie of Gemcitabine and Paclitaxel in Patients Metastatic Breast Cancer



At the ASCO 2005 Annual Meeting in Orlando, USA, Chan et al. reported the results of a prsopectiven phase III study comparing Gemcitabine-Docetaxel with Capecitabine-Docetaxel as first- or second-line treatment in metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline. Primary objective was progression-free survival (PFS); secondary objectives were overall response rate (ORR), time to treatment failure (TtTF), overall survival (OS), toxicity, and quality of life (QOL). 305 patients with histologically confirmed metastic breast cancer who relapsed after an anthracycline-based regimen either in neoadjuvant or first-line metastatic disease were randomized to Gemcitabine-Docetaxel (G 1000 mg/m^2 d1,8; D 75 mg/m^2 d1) or Capecitabine-Docetaxel (C 2500 mg/m^2 d1-14; D 75 mg/m^2 d1) q21 days; neoadjuvant pretreatment with taxanes was allowed if completed >6 months before entry.

Figure 14 Study Design of a European phase III study GD vs. CD

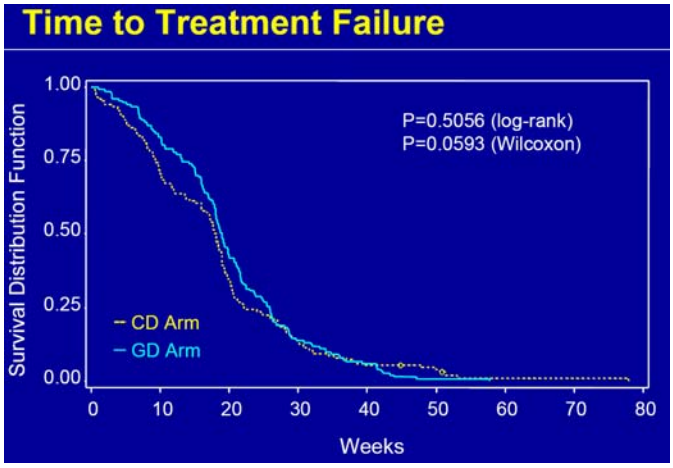


17% of the patients received prior taxane; 34% received prior chemotherapy for metastatic disease. At time of analysis, 287 pts were evaluable for safety and 229 for

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

response. On Gemcitabine-Docetaxel arm, pts received 754 cycles; 642 cycles were given on Capecitabine-Docetaxel arm. ORR was 27% (95% CI, 18.4%-34.7%) for Gemcitabine-Docetaxel, and 31% (95% CI, 22.6%-39.5%) for Capecitabine-Docetaxel (p=.4537).

Figure 15 Kaplan Meier analysis for time to treatment failure



CTC grade 3/4 hematologic toxicity was similar in both arms, but febrile neutropenia was higher in Capecitabine-Docetaxel arm (12% vs 7%).

Figure 16 Hematologic Toxicity depending on treatment combination

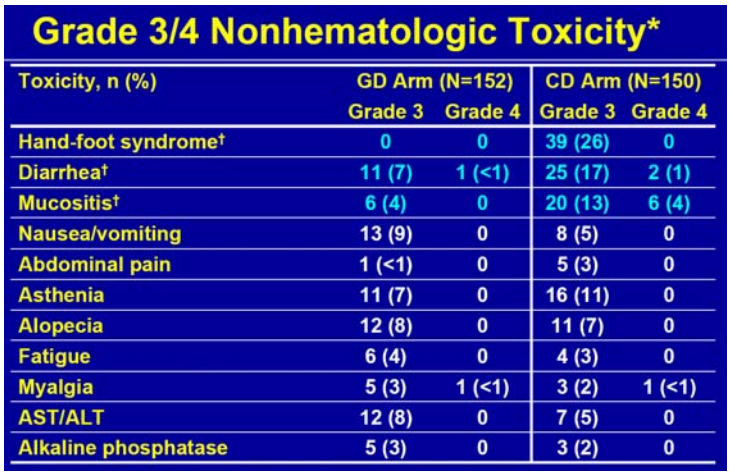
Grade 3/4 Hematologic Toxicity

Toxicity, n (%)	GD Arm (N=152)		CD Arm (N=150)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Febrile neutropenia	7 (5)	5 (3)	10 (7)	9 (6)
Neutropenia	45 (30)	84 (55)	37 (25)	86 (57)
Leukopenia	89 (59)	32 (21)	64 (43)	35 (23)
Thrombocytopenia*	15 (10)	1 (<1)	3 (2)	2 (1)
Anemia	6 (4)	5 (3)	3 (2)	1 (<1)

Nonhematologic toxicity was low in both arms, but diarrhea (17% vs 7%), mucositis (16% vs 4%), and hand-foot syndrome (24% vs 0%) were more pronounced in Capecitabine-Docetaxel arm. More serious adverse events occurred in Capecitabine-Docetaxel arm (36% vs 28%), causing discontinuation in 27% (Capecitabine-Docetaxel arm) and 14% (Gemcitabine-Docetaxel arm) of pts. There were 2 toxic deaths, both in Capecitabine-Docetaxel arm.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Figure 17 Non-Hematologic Toxicity depending on treatment combination



Grade 3/4 Nonhematologic Toxicity*

Toxicity, n (%)	GD Arm (N=152)		CD Arm (N=150)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Hand-foot syndrome†	0	0	39 (26)	0
Diarrhea†	11 (7)	1 (<1)	25 (17)	2 (1)
Mucositis†	6 (4)	0	20 (13)	6 (4)
Nausea/vomiting	13 (9)	0	8 (5)	0
Abdominal pain	1 (<1)	0	5 (3)	0
Asthenia	11 (7)	0	16 (11)	0
Alopecia	12 (8)	0	11 (7)	0
Fatigue	6 (4)	0	4 (3)	0
Myalgia	5 (3)	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)
AST/ALT	12 (8)	0	7 (5)	0
Alkaline phosphatase	5 (3)	0	3 (2)	0

The authors concluded that Gemcitabine-Docetaxel demonstrated similar efficacy to Capecitabine-Docetaxel in pts with MBC. Nonhematologic toxicity was higher in the Capecitabine-Docetaxel arm.

The available data on the combination of gemcitabine and taxanes justify the use of this combination as experimental treatment in this study for the following reasons:

- Gemcitabine is highly effective in breast cancer
- Gemcitabine and docetaxel might develop synergistic efficacy
- Toxicity profiles of the two substances combine favorably

2.5 Endocrine Therapy

Updated results have demonstrated a remarkable risk/benefit ratio for endocrine therapeutic agents in general. It is therefore essential that patients with high risk for recurrence (i.e. all patients recruited into this study) should receive optimal endocrine therapy in case of positive hormone receptor status (≥ 10 % positively stained cells for estrogen and/or progesterone) of the primary tumor.

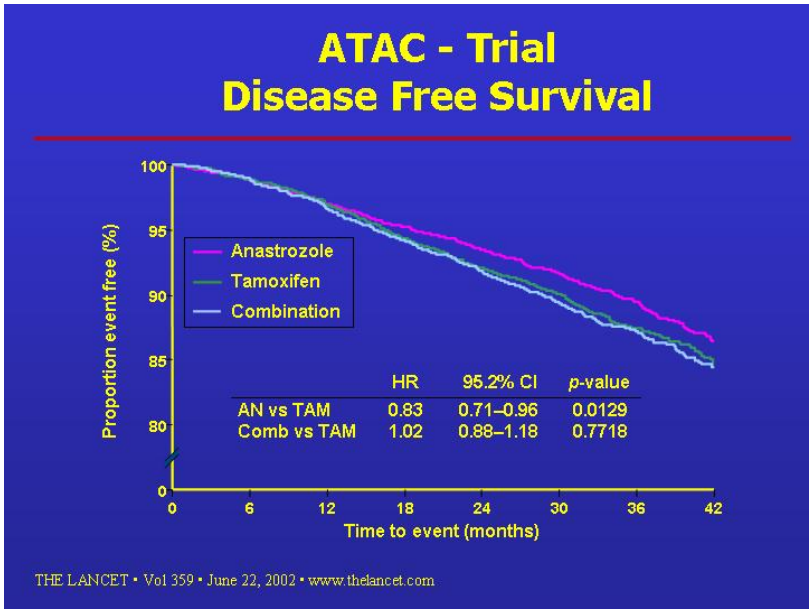
Tamoxifen, a first generation selective estrogen receptor modulator, has been studied most extensively. The cellular actions of tamoxifen are not completely understood, but it appears that the drug's antiproliferative effects are mediated primarily by inhibition of the activities of estrogen through binding to estrogen receptors. Disease-free and overall survival rates have been increased in postmenopausal women with ER-positive tumors when tamoxifen has been used as adjuvant therapy (irrespective of nodal status). In premenopausal women, adjuvant therapy with tamoxifen has been associated with prolongation of disease-free survival, while its impact on survival is strongly assumed.(75) However, it has also conclusively been shown that the benefit of tamoxifen does not accrue to those with estrogen receptor negative primary tumors. Other selective estrogen receptor modulators, such as raloxifen, have not been studied sufficiently to proof comparable efficacy as tamoxifen and therefore will not be used in this study.

The development of third-generation **aromatase inhibitors** led to a significant

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

advance in the treatment of metastatic breast cancer.(76) Aromatase agents result in a total blockade of the peripheral aromatization of androgens in muscle, fat, skin and breast, required for estrogen synthesis. Therefore, estrogen levels in postmenopausal women are suppressed to approximately 1-10% of pretreatment levels. Whereas in metastatic breast cancer, aromatase agents are established as either first- or second-line therapy for postmenopausal women, only preliminary data for the adjuvant setting are available. In the ATAC trial, comparing five years of tamoxifen versus five years of anastrozole versus five years of both agents in combination, 9366 postmenopausal with positive or unknown hormone receptor status were accrued. A recent update of the efficacy analysis after a median follow-up of 47 months confirmed anastrozole to be superior to tamoxifen in all major efficacy endpoints. DFS estimates were 86.9 % and 84.5 % for anastrozole and tamoxifen, respectively. In the subgroup of hormone receptor positive patients, the benefit for anastrozole was even more apparent (89.0 % vs. 86.1 %). The combination arm showed no significant difference to tamoxifen alone.(77) In the final analysis, presented at the SABCS 2004 meeting, despite the robust benefit for disease free survival, no significant difference in overall survival for the anastrozole group could be demonstrated. After 68 months of follow-up the hazard ratio for overall survival was 0,97 (p=0.7).(78)

Figure 18 Disease Free Survival of the ATAC Trial (79)

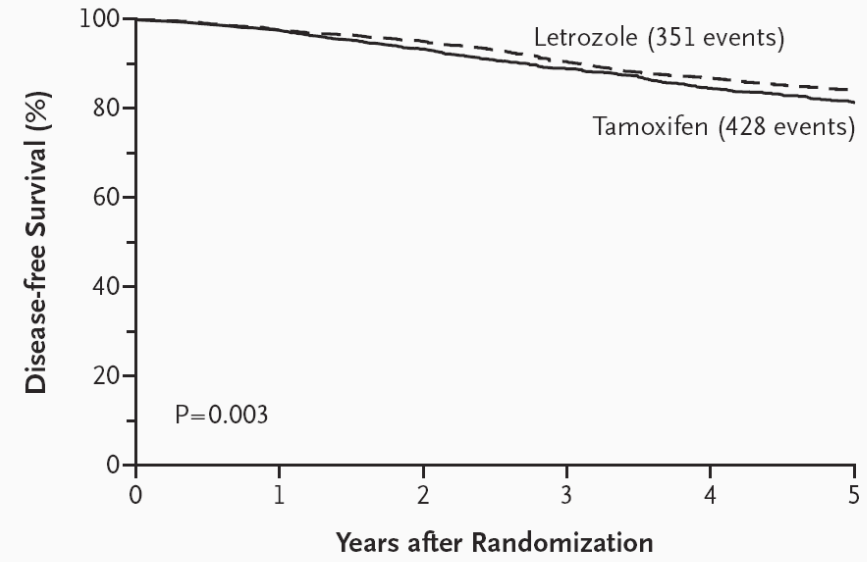


The Breast International Group (BIG) 1–98 trial is another important study that should resolve the issue of when and how aromatase inhibitors should be used in relation to tamoxifen. Briefly, 5 years of letrozole or Tamoxifen monotherapy will be compared with each other, as well as with two sequential treatment regimens (letrozole 2 years then tamoxifen 3 years or tamoxifen 2 years then letrozole 3 years).Results of the primary core analysis of BIG 1–98 were unavailable and, therefore, not included in the 2005 ASCO guidelines. The 2005 and 2007 St. Gallen international guidelines and the updated NCCN guidelines, however, have acknowledged the first results

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

from the monotherapy groups in the BIG 1–98 trial, including the improvement in diseasefree survival and the significant improvement in distant disease- free survival observed for letrozole compared with tamoxifen.

Figure 19 Disease Free Survival of the BIG 1-98 Trial



Letrozole						
No. at risk	4003	3892	2964	1261	892	567
Disease-free survival (%)		97.7	95.1	90.5	86.8	84.0
Tamoxifen						
No. at risk	4007	3896	2926	1238	866	544
Disease-free survival (%)		97.6	93.4	89.0	84.6	81.4

For receptor-positive, premenopausal women ovarian ablation by surgical means (i.e. laparoscopic oophorectomy) or by pelvic irradiation as one-time treatment offers a reduction in the annual odds of death of 24 %,(26) which is comparable to the results of multi-agent chemotherapy.(80) However, there are concerns about its permanence leading to indefinite loss of childbearing, and the potential of long-lasting adverse effects on heart and bone. For this reason, **goserelin** has been tested extensively as a component of adjuvant therapy for breast cancer.(81;82)

Goserelin is a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist. Continuous pituitary stimulation by GnRH, normally under pulsatile control, leads to an eventual downregulation of LH and FSH secretion with subsequent diminution of androgen levels. Even though there are no definite results available to answer the question, whether the addition of gosererelin to chemotherapy and tamoxifen provides adequate benefit, an update of the results by Davidson et al. suggests that the effects of adjuvant tamoxifen may be greater among women who have had cessation of ovarian function as a result of either chemotherapy alone or chemotherapy plus goserelin.(83) In this study, enrolling 1,537 patients, premenopausal patients were randomized to six cycles of FAC-chemotherapy, FAC + goserelin and FAC +

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

goserelin and tamoxifen. The overall survival rate for the three groups was 77 %, 78 % and 80 %, respectively. In an update, presented at the 2003 ASCO Annual Meeting, exploratory retrospective subset analysis showed a trend towards a benefit with the addition of goserelin after FAC for women <40 yr, women with premenopausal estradiol level after FAC, or those not amenorrheic after FAC.(3)

The following table shows the 9 yr survival data in respect to treatment combination and menopausal status:

	CAF(%)	CAF-Z(%)	CAF-ZT(%)
9yrDFS-all	57	60	68
9yrOS-all	70	73	76
9yrDFS-amenorrhea	59	61	71
9yrDFS-no amenorrhea	40	55	60

In the Zoladex Early Breast Cancer Research Association Trial (ZEBRA) there was no significant difference in outcome after the first 2.5 years of follow-up among goserelin treated patients who continued to be amenorrheic and those whose menses returned.(84) This raises the possibility that a period of transient amenorrhea is sufficient to improve the survival of premenopausal women with hormone receptor positive tumors.(85)

Based on the evidence summarized above, in this study, postmenopausal patients with positive hormone receptor status of the primary tumor will receive letrozole 2,5 mg p.o. per day for 5 years after the end of chemotherapy. In addition to tamoxifen, all patients with positive hormone receptor status of the primary tumor and under the age of 40 or restart of menstrual bleeding within 6 months after the completion of cytostatic treatment or with premenopausal hormone levels as defined below will receive goserelin 3.6 mg subcutaneously every 4 weeks over a period of 2 years.(2;3) Premenopausal endocrine status will be assumed, if the following serum levels are met: LH < 20 mIE/ml, FSH < 20 mIE/ml and E_2 > 20 pg/ml. Endocrine therapy will start after the end of chemotherapy. Patients, who meet the above named criteria for premenopausal status will stay on Tamoxifen treatment for a total of 5 years and will not switch to anastrozole.

2.6 HER2-neu targeted agents in the adjuvant treatment of breast cancer

Growth factors and their receptors are known to play critical roles in cell development, growth, and differentiation.(86) Many receptors possess intrinsic tyrosine kinase activity that is activated upon interaction of the receptor with its cognate ligand. The human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) is coded by a proto-oncogene mapped to chromosome 17q21.(87) The HER2 gene has homology with the rodent gene neu, and is also referred to as HER2/neu or c-erbB-2. The HER2 gene encodes a 185 kD transmembrane glycoprotein (p185HER2) with tyrosine kinase activity. An overexpression of the HER2 receptor (about 10- to 100-fold compared to normal cells) is observed in a number of primary tumors, suggesting that the overexpression of this growth factor receptor may contribute to

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

transformation and tumorigenesis. In most cases, HER2 protein overexpression is thought to result from gene amplification.(88-91) Approximately 25% to 30% of patients with breast and ovarian cancers overexpress HER2.(92) Similar correlations may exist for other epithelial tumors (lung adenocarcinoma, gastric cancers etc.).

Several lines of evidence support a direct role for p185HER2 expression in the pathogenesis and poor clinical course of human tumors. First, mutation of the rat neu proto-oncogene is associated with the induction of neuroblastomas.(93;94) Second, when the gene is transfected into mouse fibroblast cells (NIH-3T3) it causes transformation, and the resulting cells are tumorigenic in the nude mouse.(95;96) Studies using a non-mutated, human HER2 gene have demonstrated that NIH-3T3 cell transformation efficiency, as well as tumorigenicity in the nude mouse, are directly related to the level of HER2 gene expression.(97)

Additionally, studies utilizing the mutated rat neu gene to develop transgenic mice have revealed that animals expressing high levels of the mutated neu transgene (98) as well as normal neu (99) develop breast cancer. Finally, specific antibodies to the extracellular domain of the membrane-based protein encoded by the neu gene or the human HER2 gene inhibit the growth of tumors that overexpress the gene.(100-102) These data are consistent with a direct role for the HER2 proto-oncogene in both malignant transformation and enhanced tumor genicity, and indicate a potential target for cancer therapy.

The role of HER2/neu overexpression as independent prognostic factor by means of time to disease relapse and overall survival in women with breast cancer was described for the first time by Slamon et al.in 1987. In the meantime, the prognostic importance of HER2/neu overexpression has been confirmed in several analyses.(103-105) However, the independence of this factor may be varying in different groups and stages of the disease, and currently remains a point of discussion.(106) The same holds for the predictive value of HER2 overexpression, i.e. its influence on the probability of therapy success.(106-115)

To improve the course of patients with HER2 overexpressing breast cancer by antagonizing the abnormal function of overexpressed HER2, murine monoclonal antibodies (muMAbs) were produced against the extracellular domain of the HER2 receptor to inhibit the proliferation of human tumor cells overexpressing p185HER2. The most encouraging results were obtained with muMAb 4D5, which produced significant antiproliferative effects in vitro against human breast cell lines that overexpress the HER2 receptor.(116) MuMAb 4D5 has no effect on cell lines that do not overexpress the receptor.(117)

Preclinical in vivo studies with muMAb 4D5 were conducted using both human breast and ovarian cancer heterotransplants from surgical excised human tumor specimens. The tumors were characterized to determine which had amplification/overexpression of the HER2 gene/protein. Results of these studies again established a clear antiproliferative effect against those human tumors characterized by overexpression of the HER2 receptor. No effect was seen on tumor xenografts that did not overexpress the receptor.

The clinical use of therapeutic murine monoclonal antibodies is usually limited because they are immunogenic and the development of neutralising human anti-murine antibodies often precludes repeated administration in patients. To avoid this probable limitation with muMAb 4D5 during clinical use, a humanised chimeric

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

monoclonal antibody containing the hypervariable antigen-binding portions of muMAb 4D5 and a human immunoglobulin variable region framework was constructed.(118) The resulting recombinant humanised anti-HER2 monoclonal antibody was trastuzumab (rhuMAbHER2), which is 95% human and 5% murine.(118)

Data from four open-label single agent clinical trials (335 patients) and one randomized, controlled clinical trial in combination with chemotherapy support the use of trastuzumab in patients with metastatic breast cancer who have tumors that overexpress HER2.

Trastuzumab was studied as a single agent in four multicenter, open-label, single-arm clinical trials. The largest study recruited 222 patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancer who had relapsed following one or two prior chemotherapy regimens for metastatic disease.(119) Patients were treated with 2 mg/kg trastuzumab IV weekly. Patients had extensive prior therapy: 68% had prior adjuvant chemotherapy, 32% had one and 68% had two previous chemotherapy regimens for metastatic disease, and 26% had prior myeloablative treatment with hematopoietic rescue. The overall response rate (CR + PR) in the patients treated with trastuzumab, as determined by an independent Response Evaluation Committee (REC), was 16%, with a 4% complete response and a 12% partial response rate.

The median duration of response as determined by the REC was 9.1 months (range 1.6 to >26 months). Among all treated patients, the median time to disease progression was 3.1 months (range 0 to >28 months). The median survival for all enrolled patients was 13 months (range 0.5 to >30 months). At 5.8 months, 24% of treated patients were free of progression. Quality of life in terms of 'global quality of live' and 'social function', meassured by the EORTC QLQ-C30, was significantly improved during treatment; no change was seen in physical or role function and in fatigue.(120)

A further study evaluated the effect of trastuzumab as a single agent in 113 patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancer with no prior chemotherapy for metastatic disease. Patients were treated with 2 mg/kg trastuzumab IV weekly or 4 mg/kg IV weekly until progression. The overall response rate (CR + PR) was 24% for patients treated with 2 mg/kg and 22% for patients treated with 4 mg/ kg.(121)

The most comprehensive data originate from a prospective randomized trial performed on 469 patients. Patients were randomly assigned to receive standard chemotherapy (anthracycline and cylophosphamide or paclitaxel in case anthracycline-pretreatment) or standard chemotherapy plus trastuzumab.(122) The addition of trastuzumab to chemotherapy was associated with a longer time to disease progression ($p<0.001$), a higher rate of objective response($p<0.001$), a lower rate of death at one year ($p=0.008$) longer survival ($p=0.046$), and a 20 percent reduction in the risk of death. The most important adverse event in this study was cardiac dysfunction, which occurred in 27 percent of the group given anthracycline, cyclophosphamide and trastuzumab; 8 percent of the group given an anthracycline and cyclophosphamide alone and 13 percent of the group with paclitaxel and trastuzumab.

In the randomized trial on 469 patients, the addition of Herceptin to chemotherapy improved the RR in the FISH-positive subgroup (54.0% vs 30.8%; $P<0.0001$), but no such improvement was seen in the FISH-negative subgroup (38.0% vs 37.5%; P=NS).(123) The addition of Herceptin to chemotherapy in the FISH-positive group

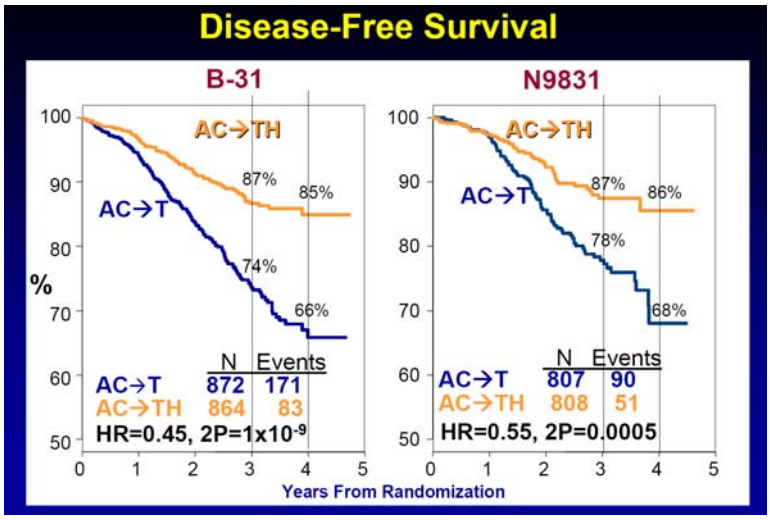
Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

also provided a significant survival benefit (OR, 0.71; 95% CI, 0.54, 0.92; P=0.009) that was not detected in the FISH-negative group (OR, 1.11; 95% CI, 0.70, 1.80; P=NS). The group of HER2-positive patients in this study >60 years of age appeared to have a worse overall outcome compared with the group ≤60 years of age, possibly related to adverse baseline characteristics.(124) However, in the group >60 years of age, the survival benefit seen with the addition of Herceptin to chemotherapy was significant (odds ratio, 0.64; 95% CI, 0.41-0.99). These data suggest that older (age >60 years) patients with metastatic breast cancer should be considered for first-line use of Herceptin plus chemotherapy.

At the ASCO 2005 Annual Meeting in Orlando, USA, the first prospective data on the efficacy of trastuzumab in the adjuvant treatment of breast cancer were presented. In summary, the data strongly suggest a significant and clinically most relevant benefit in terms of disease free and overall survival, if patients with HER2-positive breast cancer are treated with trastuzumab for one year following chemotherapy.

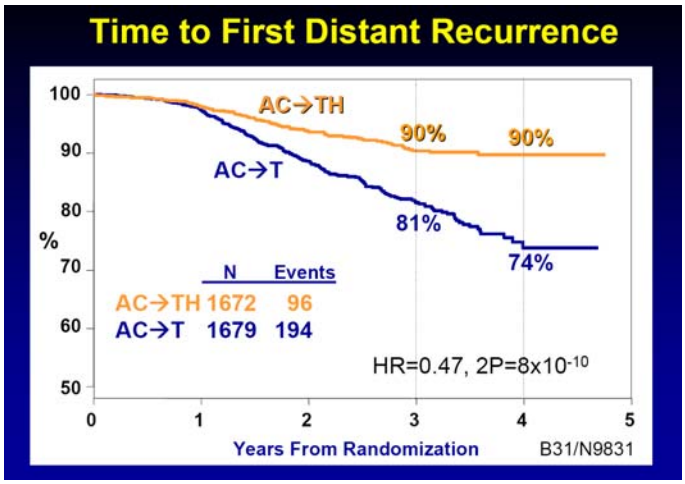
In the combined analysis of the NSABP-B31/NCCTG-N9831 studies (Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel with or without Trastuzumab as Adjuvant Therapy for Patients with HER-2 Positive Operable Breast Cancer by Romond EH et al.), more than 3.300 patients were randomized between a sequential AC-Paclitaxel chemotherapy, followed or not by one treatment of trastuzumab. In summary, the results showed that for node positive HER-2 positive breast cancer, trastuzumab given concurrently with paclitaxel following AC chemotherapy, reduces the risk of a first breast cancer event at 3 years by 52%. The relative risk reduction benefit was present and of similar magnitude in all subsets of patients analyzed. The addition of trastuzumab reduced the probability of distant recurrence by 53% at 3 years, and the hazard of developing distant metastases appears, thus far, to decrease over time.

Figure 20 Disease free survival of NSABP B-31 and N9831 separately



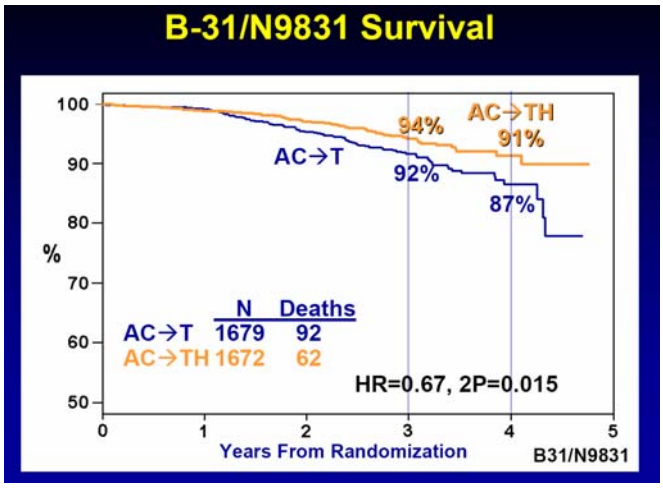
Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Figure 21 Kaplan Meier analysis of combined analysis for DDFS



The results at a median follow-up of 2 years also showed a statistically significant survival advantage with a relative risk reduction of 33%. However, the combination of trastuzumab and chemotherapy has a significant risk of cardiac toxicity. The authors conclude that careful monitoring of cardiac function is of vital importance if trastuzumab is to be used in the adjuvant setting.

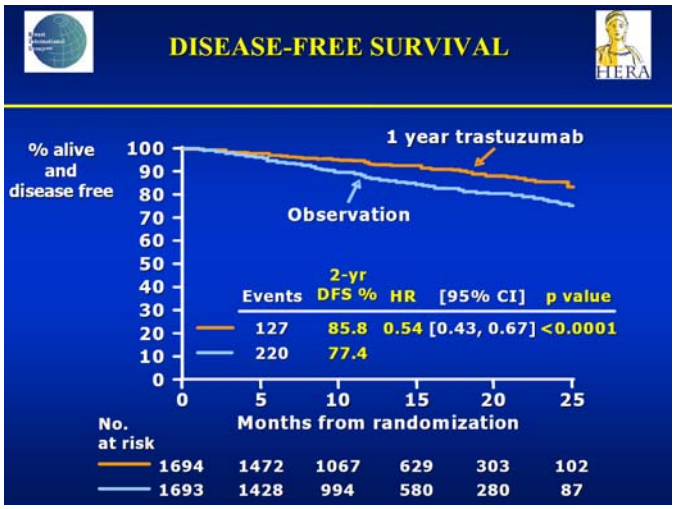
Figure 22 Kaplan Meier analysis of combined analysis for OS



The results were in essence confirmed by the HERA-Study, which was presented by M. Piccart-Gebhardt. The HERA-Study was a randomized three-arm multi-centre comparison of 1 year trastuzumab, 2 years trastuzumab or no trastuzumab in women with HER-2 positive primary breast cancer who have completed adjuvant chemotherapy. At one year median follow-up, trastuzumab given every 3 weeks for one year following adjuvant chemotherapy, significantly prolonged disease free survival and recurrence free survival for women with HER-2 positive early breast cancer. Trastuzumab also significantly reduced the risk of distant metastases. These benefits were independent of patients' baseline characteristics (nodal status, hormone receptor status) and of type of adjuvant chemotherapy received.

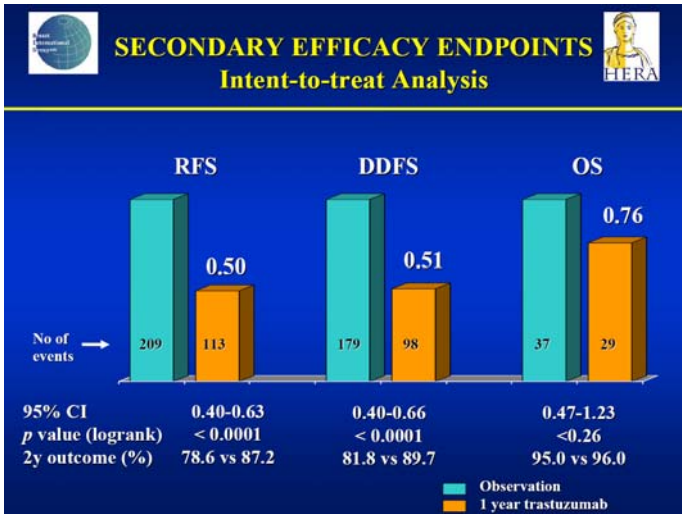
Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Figure 23 Kaplan Meier analysis of the HERA Study for DFS



Overall survival was not significant between the study groups at the time of interimanalysis. Trastuzumab therapy was associated with a low incidence of severe symptomatic congestive heart failure.

Figure 24 Kaplan Meier analysis of the HERA Study for DDFS and OS



Although trastuzumab-based regimens have improved both systemic control and overall survival in patients with HER2 positive breast cancer, some patients continue to develop tumour progression in spite of these trastuzumab-containing regimens, as a result of de novo or acquired resistance to the drug.

Although the overall benefit versus risk ratio of trastuzumab is clearly a favorable one, further progress would be made with the use of anti-HER2 therapies, retaining the activity of trastuzumab but showing less cardiotoxicity.

HER2 overexpression/amplification appears to be an important risk factor for the

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

development of brain metastases. Central nervous system (CNS) progression is emerging as a major clinical problem in HER2 positive patients. The increased incidence of brain metastases on trastuzumab therapy is generally not thought to be the result of decreased HER2 expression in the CNS, but rather, the inability of the drug to penetrate the blood-brain barrier. The increased incidence of brain metastasis is likely a reflection on both the inherent behaviour of HER2-positive tumours, as well as the prolonged survival in these patients, which has allowed more CNS metastases to become clinically evident before death.

Since recruitment of the BIG-ALLTO study is completed, patients` participance in this trial for Her2-neu targeted therapy is no longer possible. Instead, all patients will receive biological anti-HER2 treatment with Trastuzumab (Herceptin®) day 1 q day 21 for 52 weeks after completion of chemotherapy.

2.7 Radiotherapy

Halsted's demand for radical mastectomy as treatment of choice for breast cancer dates back to the 1880's and was based on the understanding of breast cancer as a locoregional disease. This view was questioned by a series of studies between 1950 and 1970.(4) These studies established the advantages of limited local therapy and finally led the way to breast conserving surgery.(83)

Adjuvant radiotherapy is undoubtedly an integral part of the concept of breast conserving surgery. Several randomized trials comparing conservative surgery alone with conservative surgery plus radiotherapy have demonstrated an average reduction in the risk of disease recurrence in the breast of 84% with the use of radiotherapy. This reduction in the recurrence rate translates into a significant survival benefit (EBCTCG ESTRO 2006) At present, a group of patients who do not require radiotherapy has not been reproducibly identified, and radiotherapy should remain a part of breast-conserving therapy for invasive carcinoma.(84;85)

Until the late 1970's, post mastectomy radiotherapy was routinely administered. In the face of increased risk of local recurrence in patients who received no adjuvant radiotherapy, it was assumed that optimal tumor control could be achieved by routine postoperative radiotherapy. The expanding knowledge about early systemic dissemination of tumor cells and its predominant role in overall prognosis of the disease changed this policy in the early 1980's.(86) It has now been widely accepted for many years that postoperative radiotherapy of the chest wall after mastectomy should be restricted to cases with advanced stages of disease and/or with extensive lymphangiosis carcinomatosa and positive margins of resection.(87;88) However, more recent studies have shown that the increased risk for local recurrence, which is associated with a more selective use of chest wall irradiation, might also lead to a reduced overall survival.(89)

Beginning in the 1970's, however, data were published showing that the increased incidence of local recurrence is not necessarily associated with a less favorable overall survival rate.(90;91) In 1986, the results of two large, international,

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

randomized, controlled trials (Stockholm Study(92) and Oslo Study(93)) provided a more definite and detailed understanding that, while post mastectomy irradiation might improve overall survival in advanced disease (> pT2 tumors), it did not do so in early, locally limited breast cancer.(94) This was also confirmed in 1987 by Griem et al. in patients undergoing chemotherapy. In their study, 510 patients, with T1-T3 tumors and positive nodes or tumors larger than 5 cm and negative nodes, were treated with mastectomy and chemotherapy. Patients were then randomized to receive either no further treatment or adjuvant radiotherapy. The rate of local recurrence in patients with chemotherapy alone was 14 % compared to 5 % in those who received both chemotherapy and radiotherapy. However, no significant difference was seen in the overall survival rate.(95;96)
Adjuvant radiotherapy of the chest wall following mastectomy reduces the risk of local recurrence in breast cancer of all stages. While this decrease may have no impact on the overall survival rate in early breast cancer(97), the update of the EBCTCG meta-analysis based on >7500 patients showed a significant improvement of overall survival at 15 years of absolute 6.2 % in patients with <3 involve lymph nodes, and a borderline significant (p=0.05) survival advantage of 5.3% in patients with 1-3 involves axillary lymph nodes EBCTCG ESTRO 2006). In accordance to the interdisciplinary German S3-guideline for diagnostics and therapy of breast cancer, adjuvant radiotherapy after mastectomy is recommended in the following situations:

in all cases if at least of the following factors is present:

- T3/T4
- R1-/R2-Resection
- pN+(> 3 involved axillary lymph nodes)
- in cases of 1-3 involved axillary lymph nodes if additional risk factors are present. (additional risk factors are: lymphangiosis carcinomatosis, vessel involvement, multicentric growth, involvement of the pectoralis fascia, safety margin <5mm

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

3 Adjunct Scientific Program of this Study

In future, clinical studies should not only answer questions about the therapeutic efficacy of certain therapy regimes, but should also enhance the understanding of tumor biology. Clinical studies can serve as a perfect basis for tumorbiological analyses, because statistics and documentation in these studies are usually optimised.
We designed an ambitious adjunct scientific program for the SUCCESS B-Study, which includes some of the most promising novel prognostic and predictive parameters. All study centers will gather peripheral blood samples at defined points of treatment for further translational research. In the subsequent sections of this protocol, we explain the current state of research in these areas of science and define the logistic basis for the adjunct scientific program.

3.1 Disseminated Tumor Cells in the Bone Marrow

In solid tumors, most patients will not die from their primary tumor, but from distant metastases which may develop even years after treatment of the primary tumor. In breast cancer, for example, about one-third of axillary node-negative patients will develop local or distant metastases during the further course of their disease, even if there was no evidence of tumor spread beyond the breast at the time of primary diagnosis (144;145). Metastases are probably caused by occult hematogenous spreading of tumor cells early during the disease. Several studies support the hypothesis that isolated tumor cells (ITC), i.e. MRD, in bone marrow of cancer patients can be regarded as precursors of clinically manifest distant metastases (146-153). Thus, early detection of minimal residual disease (MRD) in bone marrow has the potential of more accurate risk stratification for subsequent therapy decisions or even tailoring additional conventional or targeted therapies in order to eradicate these cells before they become overt metastases.
In general, new markers, such as MRD bone marrow, may serve as prognostic factors indicating the further course of the disease, or as predictive factors with regard to expected therapy response. Moreover, new markers themselves may serve as targets for new tumor-biological therapies. However, before new markers can be implemented in everyday patient management, they need to fulfill certain quality criteria regarding determination methodology and demonstrate clinical relevance (154): Next to a plausible biological rationale for using the particular marker, its determination method needs to be robust, standardized, and quality assured. Its clinical impact needs to be validated by independent clinical studies; and, finally, the marker must be clinically useful, i.e. it must be able to support clinical decision making independently of existing markers. According to Hayes and coworkers (155), new markers obtain the highest level of evidence (LOE I) by validation in a prospective clinical trial or a meta-analysis.
The majority of the studies demonstrating a correlation between MRD and patient prognosis have used immunocytochemical detection methods (147-151;156-174). Using this approach, the presence of extrinsic epithelial cells in the mesenchymal bone marrow compartment can be demonstrated (

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

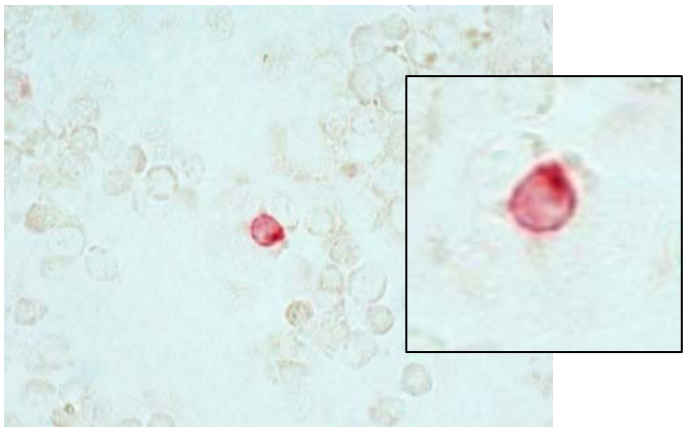
Figure 25). Normal, non-dysplastic epithelial cells are not capable of migrating outside their original host organ, except in chronic inflammation after epithelial-mesenchymal transition (175). Thus, the presence of extrinsic epithelial cells in bone marrow indicates the malignant nature of these cells (176;177). However, methodological differences in ITC detection using either immunocytochemistry or molecular pathology methods have led to controversial interpretations regarding the clinical relevance of the respective results (178).

Several studies have shown that ITC detection using monoclonal antibodies is a clinically feasible method (148;151;168). However, caution needs to be exercised with regard to choice of markers and antibodies. Some antigens, such as epithelial membrane antigen (EMA) or mucin 1(MUC-1), are co-expressed by hematopoietic precursor cells such as erythroblasts. Current data suggest that antibodies directed against these polymorph epithelial mucins (PEM) label 2-10% of mesenchymal mononucleated cells of healthy volunteers (179). Many studies have therefore used monoclonal antibodies against cytokeratins (CKs), which are major constituents of the epithelial cytoskeleton. These proteins are regularly and abundantly expressed by epithelial cells and their malignant descendents. Anti-CK antibodies have been shown to yield a higher degree of specificity than antibodies directed against PEMs (146;171;173). While illegitimate CK messenger RNA expression by hematopoietic cells may potentially take place,(180-184) this problem is not relevant for immunocytochemical methods, since CK antigens are only very rarely detected in these cells (162;171;185;186). Consequently, false positive control aspirates may be explained by spurious staining of plasmacytoid cells(175) or may reflect the presence of a yet undiagnosed malignancy (173) Further justification for the use of CK as an ITC marker is presented by studies of Klein et al (187;188) and Müller et al. (189), who identified nuclear characteristics of CK positive cells by genetic analysis that are commonly found in breast carcinoma cells. Finally, a combination of several antibodies directed against various CK antigens may be used to account for the antigenic heterogeneity of tumor cells (165;186).

A reliable, quantitative detection assay was established (190) according to the proposal of Borgen et al. for a standardized immunocytochemical protocol to be used as a gold standard (191). This assay which is known for reproducible sensitivity and specificity (162), uses the monoclonal anti-CK antibody A45-B/B3 (192), which detects an epitope present on several cytokeratin polypeptides. At least 2×10^6 cells per patient need to be screened in order to render satisfactory sensitivity. Screening can be performed either manually by bright-field microscopy or automatically by an image-analysis scanning system. The latter method may contribute to an improved read-out by avoiding cumbersome and fatiguing manual analysis (193;194). Previous methodical studies using surrogate model systems (e.g. cell line tumor cells spiked into bone marrow specimens) demonstrated a 95% chance for immunocytochemical detection of a single cancer cell in 2×10^6 bone marrow cells (195). However, the relevance of such studies may be questionable, since it remains unclear how homogeneous tumor cell lines reflect the heterogeneity within patient bone marrow samples. This heterogeneity is a variable that may considerably influence the actual assay sensitivity. Enrichment methods are now available to improve sensitivity and reproducibility of the detection assays. Clinical evaluation of these enrichment methods, however, is still warranted (169;196-200).

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Figure 25 Single Disseminated Tumor cells in Bone Marrow detected using mAb A45-B/B3



In addition to immunocytochemical methods, molecular approaches have been used to detect ITC. These methods mainly use a polymerase chain reaction (PCR)-mediated amplification of tumor cell DNA or of cDNA generated by reverse transcription of mRNA (RT-PCR) (201-205). However, so far, the specificity of RNA-based markers has remained a critical issue due to low-level illegitimate expression of relevant markers in surrounding non-malignant cells and the fact that distinction between viable and nonviable cells is impossible (206). With quantitative RT-PCR techniques that enable an estimate of the number of reference gene transcripts in bone marrow samples in relation to the marker gene (e.g. CK 19), a cut-off level can be created to distinguish between malignant and non-malignant cells (207;208).
Flow cytometry has been established for MRD detection in lymphoma and leukemia (209;210). However, whether this method bears any advantage over immunocytochemistry for MRD detection in patients with epithelial tumors remains to be shown. In particular, the low number of ITC present in bone marrow aspirates of early stage breast cancer patients may severely hamper the flow cytometric approach. The results of studies published so far comparing flow cytometry and immunocytochemistry show rather divergent results, depending on the specific detection method used (211-214). The clinical relevance of flow cytometry for MRD detection in epithelial tumors still remains to be demonstrated and may require the additional use of efficient and reproducible tumor cell enrichment procedures.
In breast cancer, histopathological methods showed a very low ITC detection rate in conventional bone marrow biopsies (215). Thus, this technique was criticized as an inadequate diagnostic tool due to its limited sensitivity. Therefore, immunocytochemical procedures have been used by most research groups, with some more recent studies also publishing RT-PCR results (Table 10). The majority of discrepant results can be attributed to substantial methodological discrepancies between the trials. In particular, differences in sensitivity and specificity of the applied techniques and antibodies, as well as the number of analyzed bone marrow cells, methods of specimen collection, preparation and the use of enrichment techniques may influence detection rates and prognostic relevance. While older studies investigating bone marrow biopsies show isolated tumor cells in 1% to 17 % of patients, detection rates in aspiration specimens are considerably higher. Using immunocytochemical techniques based on monoclonal antibodies directed against epithelial cell antigens, the incidence of ITC in patients without overt metastases lies

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

between 13 % and 43 %. In comparison to immunocytochemical techniques, some more recent publications have shown a higher incidence of cytokeratin-positive cells by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR), ranging from 26 % to 71 %. However, sufficient methodological validation has so far only been provided for immunocytochemical detection methods, using cytokeratin antibodies (216;217) with a false-positive rate as low as 1 % (146).

As the presence of ITC in bone marrow only partially correlates with established prognostic factors at time of primary diagnosis, it could serve as a parameter providing prognostic information independent of conventional clinical and pathological criteria. While most studies substantiate a prognostic relevance of ITC at primary diagnosis (147;149-153;173;174;218-222), some authors were not able to find an association between bone marrow status and recurrence-free or overall survival (158;207;212;223-228). However, most trials lacking a significant correlation to survival were early publications, investigating bone marrow biopsies using glycolipid or mucin antibodies. Moreover, patient numbers in these studies were rather small (176). An early meta-analysis comprising 2494 patients from 20 studies was not able to confirm bone marrow status as an independent predictor of recurrence-free and overall survival (229). Even though this meta-analysis included a substantial number of patients, it comprised individual studies with rather divergent detection methods, thus making comparison of the studies extremely difficult.

In more recent studies, comprising substantial patient numbers and sufficient follow-up, an increasing prognostic relevance of ITC in the bone marrow has been established. Using an anti-EMA antibody, Mansi et al. found a significant prognostic influence of bone marrow status at time of primary diagnosis on later manifestation of distant metastases and on overall survival after median follow-up of 12.5 years. However, in contrast to tumor size and nodal status ITC were not confirmed as an independent prognostic factor in multivariate analysis (153). In a large patient cohort of 727 patients, Diel et al., found a correlation of bone marrow status with distant disease-free (DFS) and overall survival (OS) after median follow-up of 36 months. The independent prognostic impact of ITC on survival was even superior to that of lymph node status, tumor stage, and grade (148). Furthermore, all four recent prospective trials, comprising a total of 2316 patients, confirmed in multivariate analysis that the presence of cytokeratin-positive cells in the bone marrow predicts poor prognosis independently of conventional prognostic factors (146;149;150;174).

Table 8 Prognostic relevance of isolated tumor cells in the bone marrow of breast cancer patients at primary diagnosis

Publication	Number of Patients	Detection Rate (%)	Marker	Material	Technique	Prognostic Relevance
Coombes et al.(230)	269	23	E29	aspirate	ICC	DFS
Schlimok et al (173)	155	18	CK18	aspirate	ICC	DDFS
Porro et al (224)	159	16	Mbr1	biopsy	ICC	-
Kirk et al.(231)	25	48	LICR.LON.M8.4	aspirate	ICC	-
Salvadori et al (225)	121	17	Mbr1	biopsy	ICC	-

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Mathieu et al(227),	93	1	KL1	biopsy	ICC	-
Courtemanche et al (223)	50	8	LICR.LON.M8.4	biopsy	ICC	-
Dearnaley et al.(232)	37	33	EMA	aspirate	ICC	DFS, OS
Singletary et al (228)	71	38	AE-1, AE-3, MAK 6, 113F1, 260F9, 317G5	aspirate	ICC	-
Cote et al (147)	49	37	T16, C26, AE-1	aspirate	ICC	DFS, OS
Harbeck et al (151)	100	38	E29, Moll, 12H12	aspirate	ICC	DFS, OS*
Diel et al (148)	727	43	2E11	aspirate	ICC	DFS, OS*
Funke et al (158)	234	38	CK18	aspirate	ICC	n.d.
Molino et al (212)	109	38	Mbr1/8	aspirate	ICC	-
Landys et al (152)	128	19	AE-1, AE-3	biopsy	ICC	DFS, OS*
Untch et al(233)	581	28	CK18	aspirate	ICC	-
Mansi et al (153)	350	25	E29	aspirate	ICC	DFS, OS
Braun et al (146)	552	36	A45-B/B3	aspirate	ICC	DDFS, OS*
Gerber et al (150)	554	31	CK8, 18, 19	aspirate	ICC	DFS, OS*
Gebauer et al (149)	393	42	CK/EMA	aspirate	ICC	DFS*, OS
Datta et al (221)	34	26	CK19	aspirate	RT-PCR	DFS
Fields et al (220)	83	71	CK19	aspirate	RT-PCR	DFS
Vannucchi et al (222)	33	48	CK19	biopsy	RT-PCR	DFS
Slade et al (207)	23	61	CK19	aspirate	RT-PCR	-
Wiedswang et al (174)	817	13	AE-1, AE-3	aspirate	ICC	DDFS, OS*
Braun et al (218)	4199	30	A45-B/B3	aspirate	ICC	OS*

Abbreviations: CK, cytokeratin; DFS, significant correlation between positive bone marrow status and desease-free survival; DDFS, significant correlation between positive bone marrow status and distant disease-free survival; ICC, immunocytochemistry; OS, significant correlation between positive bone marrow status and overall survival; RT-PCR, reverse-transcriptase polymerase chain reaction; n.d., not done.
* prognostic relevance in multivariate analysis

A recently published pooled analysis by the 'Collaborative Group Bone Marrow Micrometastasis' analyzed data of 4703 patients from eight European centers(234). All patients were free of distant metastases at time of primary surgery; 90 % of the patients had pT1 and pT2 tumors; 58 % were node-negative; and 70 % had received adjuvant therapy. The overall detection rate of ITC in bone marrow was 31 % (n=1,438). After a median follow-up of 5.2 years, patients with ITC at primary diagnosis had a significantly reduced DFS (HR 2.13; 95%CI, 1.89-2.39; P<0.001) and OS (HR 2.15; 95%CI, 1.87-2.47; P<0.001) in univariate analysis. The reduced

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

prognosis of bone marrow positive patients was not attributable to adjuvant therapy, since subgroup analysis also revealed decreased overall survival in node-negative patients without adjuvant systemic therapy during the years 1 to 5 after primary diagnosis (HR 3,65; CI 1.94-6,89; P<0.001). In multivariate analysis, next to tumor size, lymph node status, histopathological grading and negative hormone receptor status, MRD remained a significant risk factor for reduced overall survival in all patients (HR 1.63; CI 1.58-2.36; P<0.001).

Current strategies for detection and characterization of ITC in bone marrow of breast cancer patients could allow improved tumor staging, therapeutic targeting, and - for the first time – the possibility of monitoring the efficacy of adjuvant therapy. One of the intriguing opportunities for this marker might be monitoring of therapeutic efficacy in the adjuvant setting in absence of measurable disease by conventional means.

In a pilot study, patients with high-risk breast cancer (>3 involved axillary lymph nodes or extensive invasion of cutaneous lymph vessels) and receiving standard taxane or anthracycline containing chemotherapy were monitored by bone marrow analysis before and after adjuvant chemotherapy (164). The overall prevalence of positive bone marrow findings before and after chemotherapy remained essentially unchanged. In addition, the presence of tumor cells after therapy was associated with an extremely poor prognosis and pointed to a heterogeneous response to treatment.

In the high-dose chemotherapy setting, two pilot studies in breast cancer patients receiving either ifosfamide-carboplatin-epirubicin (n=18) or vinblastin-ifosfamide-carboplatin (n=10) chemotherapy with autologous stem cell transplantation showed ITC in 15 (83%) or in 3 (30%) bone marrow specimens obtained after completion of treatment, even though the majority of patients were in complete clinical remission (235). These findings support the discrepancy between clinical diagnosis and the immanent risk of relapse represented by MRD. This observation may serve as an explanation for treatment failure of high-dose chemotherapy. The persistence of ITC even after aggressive conventional systemic therapy shows the need for complementary strategies with proven efficacy and improved specificity for tumor cells, such as cell-cycle independent therapy.

Two more recent studies have examined the prognostic relevance of persistent ITC in bone marrow of early breast cancer patients without evidence of recurrence (236-238). In one study, bone marrow aspirates of 228 patients were analyzed during the recurrence-free follow-up at a median interval of 21.3 months after primary diagnosis of breast cancer stage pT1-2pN0-3pM0 (236). The results, both by univariate and multivariate analysis, demonstrated that MRD is not only detectable for a long period of time, but that its persistence also predicts a significantly increased risk for relapse and cancer-associated death. Patients without evidence of persistent ITC had a significantly longer overall survival (162.1 months) than patients with positive bone marrow status (98.7 months, p=.0008). In multivariate Cox regression analysis, adjusting for initial bone marrow status, tumor size, nodal status, and histopathological grade, persistent ITC were an independent significant predictor for reduced DFS (RR4.57, p<.0001) and overall survival (RR5.57, p=.002).

In a second trial, Naume et al. confirmed the prognostic relevance of persistent ITC at three years after primary diagnosis (n=356) (238). In this analysis, persistent MRD was found in 15% of patients. After median follow-up of 66 months, the presence of persisting ITC was a strong independent prognostic factor for both DFS and OS. In multivariate analysis, adjusting for initial bone marrow status, axillary lymph node status, tumor size, HER-2/neu over-expression, and vascular invasion, ITC presence at follow-up bone marrow aspiration was associated with a relative risk of 7.5 (p=

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

.007) for breast cancer related death.
This was furthermore underlined by a European pooled analysis during recurrence-free follow-up on 726 patients from three European institutions(239). At a mean interval of 31.7 months (standard deviation [std] 19.4 mon) after primary diagnosis of breast cancer persistent ITC in the bone marrow were detected in 15.4% of the patients (n=112). Patients were followed for a median of 54.5 months (std 25.1 mon) after primary diagnosis. The Kaplan-Meier estimate for mean distant relapse-free survival estimate was 163.6 mon (158.5 – 168.7 95%CI) in patients with negative and 105.2 mon (96.9– 113.6, 95% CI, p< .0001, log rank test) in patients with positive BM status. Patients without evidence of persistent DTC had a significantly longer overall survival (165.6 [156.8 – 174.5]), than patients with positive bone marrow status (103.3 mon [91.0 – 115.7], p< .0001). In multivariate Cox regression analysis, allowing for bone marrow status, tumor size, nodal status and histopathological grading, DTC was of higher independent prognostic significance for subsequent reduced breast cancer specific survival (RR 6.3, 2.3 – 17.6, 95% CI, p< .0001), than nodal status at time of primary diagnosis (RR 2.9, 1.8 – 4.7, 95% CI).
In addition to therapy monitoring, ITC may be valuable therapy targets. Since these cells frequently remain non-proliferative or dormant (240;241), cell-cycle-independent, antibody-based therapy appears to be a promising therapeutic option. In a pilot study by Braun et al. (163), a single dose of 500 mg edrecolomab was administered to 10 advanced breast cancer patients. Edrecolomab is directed against the epithelial cell adhesion molecule EpCAM, which is widely expressed on breast cancer cells. A marked reduction of the pre-therapeutic tumor cell load in all patients was seen at a second follow-up BM aspiration within 5-7 days after antibody treatment. In 4 of the 10 patients, no cytokeratin-positive/EpCAM-positive metastatic cells were present after treatment with edrecolomab. Since edrecolomab exhibits a marked antibody dependent cellular cytotoxicity and complement-dependent cytotoxicity in ex vivo experiments with serum of treated patients, it is very likely that the observed disappearance of tumor cells from bone marrow was caused by the administered antibody. No immediate alteration of the clinical course of the disease was observed - a fact that is not surprising considering the advanced stage of the study patients. Presumably due to the overwhelming tumor burden, monoclonal antibody therapy has been disappointing for patients in advanced stage cancer (242). This may in part be due to physiological barriers that prevent antibodies from penetrating the tumor mass (243).
However, in the adjuvant setting, antibody based therapy has been shown to be effective. Among the first studies to test this therapeutic rationale, the pivotal trial of edrecolomab versus placebo in Dukes C colorectal cancer patients demonstrated that a clinical benefit is achievable in the adjuvant setting (205). Patients were treated with 5 sequential doses of edrecolomab directed against EpCAM, which is almost homogeneously expressed in colorectal cancer. In the 7-year follow-up update (244), the edrecolomab-treated group experienced a 30% reduction in mortality and distant metastases compared to the untreated control group. These data also suggest that targeted therapies guided by ITC phenotyping may be among the most promising treatment options in the future. Different techniques, comprising immunofluorescence double staining, fluorescence in situ hybridization and many others, have been developed to visualize the antigenic profile of ITC. In cases with distinct molecular targets, specific antibody based therapies, such as trastuzumab (122), may be most effective. Furthermore, looking at the possibility of extended adjuvant endocrine treatment (245), detection of persistent ITC and subsequent hormone receptor

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

analysis could be beneficial. Finally, protein target independent agents, such as bisphosphonates, have demonstrated therapeutic efficacy in patients with evidence of MRD in the bone marrow (219;246).

3.2 Disseminated Tumor Cells in Peripheral Blood

While data on disseminated tumor cells in the bone marrow shows good sensitivity and prognostic value of these cells in all stages of the disease, the bone marrow aspiration is an invasive procedure and not in widespread use among clinicians. In contrast, peripheral blood would be an ideal source for the detection of tumor cells due to its` easy sampling procedure and accessibility at any time of the disease. However, few data has been published on the detection and prognostic relevance of disseminated tumor cells in peripheral blood so far.
The detection of circulating tumour cells dates back to the 19th century, when Sanson and Ashwort described the occurrence of “cells similar to those in the tumours” in peripheral blood of cancer patients.(247;248) In the 1950s and 1960s many reports on the cytomorphological detection of disseminated tumour cells in peripheral blood were published.(249;250) Yet, because of the low specificity of mere cytomorphological methods with false-positive rates as high as 96%, the detection of circulating tumour cells was thought to be not feasible.
About twenty years later, newly developed immunocytochemical techniques offered a sensitive approach to the detection of haematogenously disseminated tumour cells, now called “minimal residual disease” (MRD). Several techniques were applied to different tumour entities, like neuroblastoma, lung and breast cancer.(251-253) Since the 1980s, molecular procedures such as polymerase chain reaction (PCR) and reverse transcriptase PCR (RT-PCR) have been used for the detection of disseminated tumour cells in several malignomas.(254;255) With these highly sensitive methods even very small numbers of circulating tumour cells can be detected in peripheral blood.
The dissemination of tumour cells to the blood is frequent after vascular invasion of the primary tumour and increases the risk for haematogenous metastases.(256) However, the prognostic relevance of circulating tumour cells in the peripheral blood of breast cancer patients remains to be demonstrated.(257; 258)

3.2.1 Enrichment Techniques

Approaches to isolate tumour cells from peripheral blood may increase both specificity and sensitivity of cancer cell detection and enhance the opportunity of further characterisation. Most approaches utilise the difference in antigen expression, mainly the presence of epithelial or cancer-associated antigens in the absence of haematopoietic antigens, while the divergent morphology of circulating tumour cells may also be exploited.
Frequently, the positive selection of circulating tumour cells in peripheral blood is achieved by immunomagnetic techniques using magnetic particles. These particles are coated with antibodies directed against cell adhesion molecules (e.g. EPCAM antibodies),(259) against epithelial cell surface antigens (e.g. BerEP4, 317G5, MOC31) or against cytoskeletal cytokeratin antigens (e.g. AE1, AE3 and A45-B/B3). An alternative approach is the negative selection by removing the majority of CD45-positive haematopoietic cells with the help of anti-CD45-coated magnetic particles.(260-264) Using the standardized CellSearch System based on an EPCAM

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

enrichment procedure, Allard et al. could achieve a recovery rate of above 85%.(265) Naume et al. showed comparable efficacy for negative and positive immunomagnetic techniques, respectively. Using antibodies directed against epithelial surface antigens, this study achieved recovery rates for tumour cells of 60% to 80% and an enrichment factor of 1000. In contrast to standard immunocytochemical techniques, the detection rate was increased 3 to 4 times.(266) These recovery rates are remarkably higher than those using anti-cytokeratin antibodies, which range from 30% to 60%.(267; 268) Moreover, the intracellular location of cytokeratins requires permeabilization of the cells and therefore excludes the possibility of functional tests following separation.

Purification procedures based on the physical differences in density, size and aggregation of circulating tumour cells include density-gradient techniques and filtration processes. The isolation of the mononuclear cell fraction by Ficoll or Percoll gradients leads to an approximately 10fold enrichment of tumour cells with an overall tumour cell recovery rate of 80% and a volume reduction of 98%.(269-271) A recent study on 347 breast cancer patient described a filtration process, in which cells and cell aggregates larger than 20 μm in size were recovered, followed by RT-PCR. This method achieved a purity of more than 50% viable circulating tumour cells and a recovery rate of 38% compared to 25% after immunomagnetic enrichment.(272) A novel method designed to enrich tumour cells from peripheral blood via a porous barrier gradient centrifugation has been described previously.(273) In comparison to Ficoll enrichment, this technique results in a depletion of mononuclear cells facilitating subsequent detection techniques due to an higher tumour cell density. While the enrichment of tumour cells by the factor 300 was much higher with the porous barrier gradient centrifugation, recovery rates were equal for both techniques.(274)

In conclusion, immunomagnetic approaches can be highly effective. The well-known heterogeneity of antigen expression in tumour cells represents the most striking disadvantage of these enrichment techniques.(275) The efficacy reported for density-gradient techniques and filtration processes is lower, and tumour cells differing in their physical characteristics might be missed. However, centrifugation protocols might permit an easier and more practical approach than immunomagnetic tumour cell enrichment.

3.2.2 Immunocytochemical Detection (ICC)

Immunocytochemical methods are most extensively used for the detection of isolated tumour cells in bone marrow and lymphatic tissue. However, because of the low frequency of circulating cells in peripheral blood, the detection of tumour cells is much more difficult in this type of specimen. Several studies, evaluating the use of immunocytochemical methods in this setting have reported incidences of circulating tumour cells in the peripheral blood in the range of 0.6 % to 100% (

Table 8)(276-283). This immense discrepancy in the different trials might be attributed to differences in methodology of the staining protocols and to

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

tumorbiological reasons. Most trials applied antibodies directed against cytoskeletal cytokeratin antigens. In addition, also antibodies against cell surface glycoproteins and MUC-1 were used, that are known to cross-react with haematopoietic precursor cells.(284-286) Thus, discrepancies between studies might be explained by diverging specificity and sensitivity of different antibodies, but also by differing enrichment methods and number of mononuclear cells screened.
Furthermore, tumorbiological factors seem to influence the detection rate of circulating tumour cells. At primary diagnosis, Krag et al. demonstrated the clearance of circulating tumour cells during the first two weeks after surgery in 65% of patients with operable invasive breast cancer, using an antibody against cytokeratin 8/18. Preoperatively, circulating tumour cells were detected in the blood of 95% of the patients, whereas after 14 days the positive rate had dropped to 30%.(287) Continuous tumour cell shedding by the tumour itself(288)or during surgery(289;290)may also play a role. In metastatic disease, circulating tumour cells were found in 28% to 49% of the cases.(278;291) This corresponds with detection rates that have been described for patients with other solid tumour entities.(292;293)
Additionally, the number of circulating cells in peripheral blood can be influenced by tumour cell mobilisation caused by chemotherapy or granulocyte colony-stimulating factors. Brugger et al. found that the incidence of positive results increased from 29% to 100% in the same patient group after chemotherapy with VP16, ifosfamide and cisplatin followed by subsequent stimulation with granulocyte colony-stimulating factor.(294) Another trial by Franklin et al. observed an incidence of 3.5% circulating tumour cells in peripheral blood in 181 high-risk breast cancer patients with stage II to IV disease and treatment with stem cell factor and/or granulocyte colony-stimulating factor, but only of 0,6% without this treatment.
More recent studies investigated the predictive value of circulating tumour cells in peripheral blood detected by immunocytochemistry.(278;295-297) In two trials, tumour cells in peripheral blood were not significantly associated with the first site of recurrence, the number of involved organs, tumour marker status, the performance status or disease-free and overall survival in Kaplan-Meyer analysis.(278) However, two more comprehensive trials on a larger number of patients reported more encouraging results. According to Smith et al., the persistence of circulating tumour cells accurately reflected the response to chemotherapy in 80 % of patients with locally advanced and metastatic breast cancer, whereas in progressive disease ICC was only in agreement in 53%.(298) In a trial by Cristofanilli et al. 177 metastatic breast cancer patients circulating tumour cells in peripheral blood were evaluated before they started a new treatment and followed-up in monthly intervals.(299) Patients with more than 5 circulating tumour cells in peripheral blood either at baseline or during treatment had a significantly shorter progression-free and overall survival compared to patients with fewer than 5 circulating cells.
This could be confirmed by multivariate analysis, where circulating tumour cells were the most significant predictor of progression-free and overall survival. Therefore, the detection of circulating tumour cells by ICC might be a valuable tool to monitor treatment. A multicenter trial using the same technique confirmed the relibility and reproducability of this approach acroos different laborytories(300).
Some very recent reports have been published determining the occurrence of tumour cells in peripheral blood in non-metastatic patients after using immunomagnetic enrichment techniques. Taubert et al. found CK-positive cells in 35% of patients after a negative immunomagnetic selection method depleting CD45+ cells (MACS).(301) In this set of patients, the detection of CK positive cells in peripheral blood correlated

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

significantly with the nodal status and the occurrence of metastases at primary tumor resection. Notably, all patients in this study were examined at primary diagnosis, and 67 patients (81%) were free of metastases. Using MACS and immunostaining for cytokeratin, Hu et al. reported a positivity rate of 39% and a correlation of tumour cells in blood with the clinical stage of the disease: the positivity in the enriched fraction was 0% (0/4), 33.3% (8/24), 60% (3/5) and 100% (3/3) for tumors at stages I, II, III and IV, respectively ($p < 0.05$).(302) With the assistance of a automated fluorescence miscroscope, Kraeft et al. detected CK-positive tumor cells in the blood of 35% of breast cancer patients.(303) After enrichment for EPCAM-positive cells, another trial reported an overall positivity rate of 28%, with 76% of metastatic patients, 8% of node-positive patients and none of the node-negative patients presenting with CK-positive cells in peripheral blood.(304) Two very recent trials using a combination of Ficoll and a filtration technique or Ficoll alone for the enrichment of tumour cells, found a significant correlation of CK-positive cells in blood with the stage of the disease.(305;306) Detection rates in the study by Kahn et al. were 21% in node-negative patients, 31% in node-positive patients and 45% in metastatic patients at the initial study visit and ranged from 39% to 71%, when repeated blood sampling was taken into account. Unfortunately, this study did not discriminate between different time points of blood sampling, as patients receiving chemotherapy were compared with untreated patients. In comparison, detection rates using Ficoll enrichment alone were fairly lower with 7.5% in stage I/II disease, 25% in stage III and 41% in stage IV.(307) A correlation with DFS could not be found. Another trial by Müller et al., however, included patients with primary breast cancer (stage M(0)) after surgery and before initiation of adjuvant chemotherapy.(308) Using a gradient centrifugation (OncoQuick) for cell enrichment followed by anti-cytokeratin antibody staining, circulating tumor cells were detected in 5 of 60 patients (8.3%); a positive correlation to the presence of disseminated tumor cells in bone marrow was observed ($P = 0.030$, $n = 53$). Performing repeated analysis in a subgroup of 25 M(1) patients, circulating tumor cells were found more frequently in patients with progressive disease than in patients with stable disease or remission (87.5% versus 43.8% of patients with circulating tumor cells, respectively; $P = 0.047$).
All these recent trials have demonstrated a good feasibility of tumour cell detection in peripheral blood with immunocytochemical techniques after enrichment techniques had been applied.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Table 9 Immunocytochemical Detection of MRD in the Blood of Patients with Breast Cancer

First Author, Year	No. of Patients	Prevalence of MRD (%)	Sensitivity / recovery rate (%)	Antibodies used	Enrichment	Control Patients	Prognostic relevance, correlation with clinical parameters
Brugger, 1994	46	29 % - 100 % (HDT)	4 x 10^{-5}	AE1*, AE3*, HEA125, APAAP	Ficoll/Hypaque	none	nsp
Franklin, 1996	155	17 % (HDT)	4 x 10^{-6}	260F9, 520C9, 317G5, BrE-3, APAAP, hematotoxylin	Ficoll/Hypaque		Stage
Franklin, 1999	181	0.6 % - 3.5 % (HDT)	1.7 x 10^{-6}	AE1*, AE3*, MUC-1; APAAP, hematoxylin	Ficoll/Hypaque	none	nsp
Krag, 1999	21	30 % - 95 %	nsp	CK 8/18-Ab, AP, hematoxylin	Ficoll/Hypaque, epithelial mAb	0 %	surgery‡
Smith, 2000	22	42 %	nsp	A45-B/B3, APAAP	Ficoll/Hypaque	0 %	nsp
Kraeft, 2000	355	35%	10^{-6}	CK, EPCAM	None	0%	nsp
Kruger, 2001	75	40 %	nsp	KL1, A45-B/B3, APAAP	Ficoll/Hypaque, red cell lysis, anti-HEA-125-Ab	nsp	OAS‡‡, DFS‡‡
Mehes, 2001	19	42 %	nsp	CK-Ab, MUC-1-Ab	Lymphoprep	0 %	nsp
Witzig, 2002	84	28%	86%	A45B/B3	Immunomagnetic HEA-125	0%	Nsp
Cristofanilli, 2004	177	49%	nsp	CK 8/18/19-Ab, CD45-Ab	Immunomagnetic	0%	OAS‡, PFS‡
Hu, 2003	36	39%	Nsp	CK	Immunomagnetic	nsp	stage‡
Taubert, 2004	83	35%	nsp	CK 8/18	Immunomagnetic CD45	nsp	N‡, M‡ T‡‡, grade‡‡, ER‡‡, PR‡‡
Kahn, 2004	131	39-71%	5 x 10^{-7}	CK8	Ficoll, filtration	0%	Stage‡, PR‡, T‡‡, grade‡‡, ER‡‡
Piergas, 2004	114	8-41%	nsp	CK8/18/19	Ficoll	nsp	Stage‡, DFS‡‡
Müller, 2005	85	8 vs. 40%	nsp	CK8/18/19	OncoQuick	nsp	Stage‡, tumor progression‡

nsp: not specified
HDT: high dose chemotherapy
T: tumor size
N: nodal status
ER: estrogen receptor status
PR: progesteron receptor status
* Anti-cytokeratin components
‡ significant correlation (p<0.5)
‡‡ nonsignificant correlation

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

3.2.3 Molecular Detection Procedures

In the last decade, molecular techniques, such as polymerase chain reaction (PCR) and reverse transcriptase PCR (RT-PCR) have been applied more frequently for the detection of circulating tumour cells in peripheral blood and bone marrow. This highly sensitive approach allows the detection of one malignant cell within at least a million of mononuclear cells.(309-311) Though, in contrast to most haematological malignancies, well-characterised, tumour-specific molecular markers are limited in breast cancer. The most frequently used markers include epithelial antigens, like CK18, CK19, CK20, MUC-1(221;312-315) and cancer cell specific antigens, e.g. CEA, telomerase, p53, c-erbB-2 and ß-HCG or PSA.(316-320) Recently, mammaglobin and maspin have been identified as promising new markers, because their expression seems to be limited to mammarian epithelial cells and is frequent in malignant mammary cells.(321-324) (Table 2)

Using molecular procedures, detection rates for circulating epithelial cells in peripheral blood range from 3% to 84%. This may be attributed to several differences in the assay protocols, to the varying specificity of the markers and to tumour characteristics of the examined patient groups , which makes a comparison of the studies difficult. In those studies, which used CK, CEA, mammaglobin and maspin as molecular markers, circulating cells were found in 8% to 46% of patients.(221;313;325-331) Higher rates were reported for c-erbB-2 (59%)(332), telomerase (84%)(333) and multimolecular marker assays (70%).(334;335) As the genomic heterogeneity between primary tumour and occult metastatic cells, as well as between the different cell lines of a single tumour is a well-known problem in the detection of MRD, this can explain the increased rate of circulating tumour cells, when multimolecular assays with a higher sensitivity are used.

However, specificity is a major concern in the detection of MRD by molecular techniques. Several of the commonly used markers, among them CK18, CK19, CK20, CEA, MUC-1 and c-erbB-2, are expressed in normal cells of peripheral blood, bone marrow and lymph nodes, leading to false positive results. Moreover, many of these molecular markers are also frequently expressed in normal epithelial cells and can also be amplified up to 39% of patients with benign breast disease or healthy donors.(336-338) Therefore, illegitimate transcription of tumour-associated or epithelial-specific genes in haematopoietic cells, presence of pseudogenes and deficient expression of marker genes in tumour cells are the limiting factors for the detection of circulating tumour cells by PCR.

The correlation of circulating tumour cells, as detected by PCR, and clinicopathological parameters, is being discussed controversially, probably due to the small numbers of patients and the short follow-up in most studies. Some studies reported a higher rate of MRD with increasing stage of disease.(313;339;340) This could be confirmed by Taback et al. and Zach et al., who showed a significant correlation between the detection of tumour cells in peripheral blood and tumour stage at first diagnosis and the course of the disease, respectively. Their findings are statistically significant in univariate and in multivariate analysis.(341;342) In another study by Grünewald et al., the expression of mammaglobin correlated with the nodal status and the occurrence of distant metastasis.(343) Uciechowski et al. found a significant correlation of genomic alterations of the DCC- and c-erbB-2-genes and recurrence-free survival. Additionally, the number of genomic imbalances in circulating tumour cells proved as an independent prognostic factor in multivariate analysis.(344)

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Some more recent reports also indicate a prognostic relevance of disseminated tumour cells in peripheral blood. The first study to report a clinical significance of CK19 RT-PCR was published by Wong et al., where elevated CK19 levels correlated significantly with a decreased overall survival. CEA, in the contrary, was not able to distinguish breast cancer patients from healthy donors due to a very high positivity of 92% in the same patient cohort.(345) Weigelt et al. found a significantly worse progression-free and overall survival in 94 patients with metastatic disease with an incidence of 31% of circulating tumor cells detected by a multimarker assay in these patients.(346) Furthermore, there is also data confirming the prognostic relevance of circulating tumour cells in peripheral blood in the adjuvant setting. Stathopoulou et al. Investigated 148 patients with operable breast cancer before starting adjuvant chemotherapy.(347) CK19-positive cells were detected in the peripheral blood in 30% of these early stage patients, while 52% of patients showed tumour cells after they had been diagnosed with metastases. Detection of peripheral-blood CK19-positive cells proved as independent prognostic factor for both disease-free and overall survival in multivariate analysis. The same group could also demonstrate prognostic relevance of CK 19-positive cells in peripheral blood of 167 node-negative patients and in 119 early breast cancer patients receiving tamoxifen regarding clinical relapse and death, independent of other prognostic markers(348;349).

Table 10 Molecular Detection of MRD in the Blood of Patients with Breast Cancer

First Author, Year	No. of Patients	Prevalence of MRD (%)	Sensitivity / recovery rate (%)	Target	Enrichment	Control Patients
Datta, 1994	34	21 %	10^{-6}	K-19	none	3 % (1)
Krüger, 1996	35	46 % (37 % - 60 %)	10^{-6}	CK-19	Ficoll/Hypaque	0 %
Schoenfeld, 1997	78	25 %	10^{-6}	K19	Lymphoprep	0 %
Mori, 1998	62	19 %	10^{-6}	CEA	None	0 %
Slade, 1999	60	38 % (13 % - 54 %)	10^{-6} - 10^{-7}	CK-19	Ficoll/Hypaque	0 %
Soria, 1999	25	84 %	1.2 EC/ml	Telomerase	Ficoll/Hypaque, BerEP4***	0 %
Wasserman, 1999	17	59 %	10^{-6}	c-erbB-2	none	0 %
Zach, 1999	114	25 %	10^{-6} - 10^{-7}	Mammaglobin (U33147)	none	2 % (2)
De Cremoux, 2000	122	24-45%	1 cell/5ml blood	Muc1	BerEP4***	11%
De Luca, 2000	91	59%	10^{-5}	EGFR	None	11%
Grünewald, 2000	145	8 % 10 % 48 %	10^{-6}	Mammaglobin EGF-R CK-19	none	0 % 0 % 39 % (12)
Kahn, 2000	109	30-71%	$<10^{-6}$	CK19	Ficoll	0%
Sabbatini, 2000	30	3 % - 50 %	10^{-6}	Maspin (U04313)	Ficoll/Hypaque	0 %
Suchy, 2000	98	11 %	Nsp	Mammaglobin	Nycoprep	0 %

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Uciechowski, 2000	353	71 %	54 % - 68 %	P53, RB-1, DCC, APC,c-erbB-2, c-myc, D9S126, D9S171, D16S496, D17S695	Nycoprep, polyester mesh, anti-CD45 mAb	0 %
Taback, 2001	65	69 %	1-5 x 10^{-7}	ß-HCG, c-Met, MAGE-A3, GalNAc-T	none	0 %
Wong, 2001	33	72%	Nsp	CK19		19%
Silva, 2002	78	24%	10^{-8}	Mammaglobin	none	0%
Stathopoulou, 2002	148	30-52%	10^{-6}	CK19	Ficoll	3.7%
Schröder, 2003	58	33%	10^{-6}	CK19, EGP2	none	Nsp
Weigelt, 2003	94	31%	nsp	CK19, pIB, PS2, EGP2	nsp	Nsp
Xenidis, 2006	167	22%	10^{-6}	CK19	Ficoll	Nsp

nsp: not specified, EC: epithelial cells, T: tumor size, N: nodal status, M: metastatic status, ER: estrogen receptor expression, PR: progesterone receptor expression, *** epithelial marker, ‡ significant correlation ($p<0.5$), ‡‡ nonsignificant correlation

3.2.4 Flow cytometry

Flow cytometry has been proven to be a feasible and highly sensitive tool for the detection of circulating tumour cells in the peripheral blood of breast cancer patients. The reported sensitivity of this method can be as high as one tumour cell in 10^7 blood cells in the literature.(257;350) (Table 10)

Racila et al. developed a multiparameter flow cytometry after immunomagnetic tumour cell enrichment with an anti-EPCAM antibody. The cytometric detection is based on labelled anti-cytokeratin and CD45 mAb and, additionally, it accounts for staining, size and granularity of the cells. This study showed a highly significant difference in the number of circulating tumour cells found in breast cancer patients at the time of primary diagnosis, compared to healthy controls. The difference between the locoregionally restricted group and the patients with distant metastasis was significant as well. In the blood of healthy control individuals, the number of epithelial cells ranged from 0 to 5 (mean 1.5), whereas the average of cells found in patients with locoregionally restricted malignant disease was 15.9 ± 17.4 (± SD), 47.4 ± 52.3 (± SD) in patients with nodal involvement, and 122 ± 140 (± SD) with distant metastases. Additionally, in this study, the number of circulating tumour cells reflected the clinically assessed activity of the disease.(351;352) 54% of healthy donors also showed circulating tumour cells in the blood in this study. These results were confirmed by Terstappen, who also investigated the relevance of flow cytometry for the detection of MRD during the follow-up of breast cancer patients. 37 patients underwent multiple examinations over one year between one and twenty years after surgery. In this study, 29% (9 of 31) of the patients without evidence of the disease and 50% (3 of 6) of the patients in complete remission after previous successful treatment of distant metastases had epithelial cells above the normal range. The number of epithelial cells detected in patients with metastatic disease was associated with the activity of the disease and frequently preceded the clinical course as to progression and remission. A positive response to chemotherapy was associated

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

with a decrease in epithelial cells, labelled with anticytokeratin antibodies.(353) The detection of an increased number of epithelial cells in metastatic disease by flow-cytometry was confirmed by Beitsch et al.(354), but not by Mancuso, who found no significant difference between breast cancer patients with early and metastatic disease.(355) This discrepancy might be attributed to differences in the assay protocols: Mancuso used epithelial markers and activation markers for the selection of tumour cells instead of anti-cytokeratin antibodies, that were applied in all other studies. Activated tumour cells, i.e. cells positive for the activation markers CD105 and CD106, clearly decreased in number in patients evaluated before and 24 hours after quadrantectomy in the trial by Mancuso et al.. Most trials combined flow cytometry with subsequent imunocytochemistry to confirm the malignant character of the detected epithelial cells.(352;356-358)

In conclusion, flow cytometry represents a highly sensitive method to detect and quantify circulating epithelial cells in peripheral blood, though the clinical relevance and prognostic significance of the detected cells still remains in dispute. However, further characterisation of the circulating tumour cells subsequent to the detection by flow cytometry requires labour-intensive cell sorting. For these reasons, flow cytometry currently cannot be regarded as a standard technique for the detection of MRD in solid tumours, but may offer promising aspects for the monitoring of MRD in future.

Table 11 Detection of MRD in the Blood of Patients with Breast Cancer by Flow Cytometry

First Author, Year	No. of Patients	Prevalence of MRD (%)	Sensitivity / recovery rate (%)	Antibodies used	Enrichment	Control Patients	Prognostic relevance, correlation with clinical parameters
Gross, 1995	BT-20-Cell model		10^{-7}	NCL-5D3*, NCL-LP34*, CAM5.2*, AE1*, HLe1†, gpIX††, HPCA-2***, anti-CD61-Ab	Ficoll/Hypaque		
Racila, 1998	30	97 %	75-100 %	CAM5.2,* CD45 mAb	GA73.3**	7+/13 (mean 1.5 EC)	PM‡
Engel, 1999	9	100 %	5 x 10^{-4}	CD45 Ab, CK-Ab	Ficoll/Hypaque, anti-CK8-Ab	Nsp	nsp
Terstappen, 2000	45	29 % -80 %	Nsp	CAM5.2,* CD45 mAb	GA73.3**, MJ37 **	32 (mean 1.5 EC)	nsp
Beitsch, 2001	34	96 – 100 %	Nsp	CK-Ab, CD45-Ab	EPCAM-Ab	23 (mean 1.7 EC)	stage‡

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Mancuso, 2001	46	21.4 EC/ µL	0,1 EC/µL – 90 %	WM59***, HPCA-2***, 2D1†, 8E11§, 5110C9§, AC133/1†††, P1H12***	none	20 (mean 9.1 EC/µL)	surgery‡, stage‡‡, age‡‡,
Zabaglo, 2003	20	100%	1 EC/ml	CK 5,6,8,17	filter	33% (1EC)	nsp

nsp: not specified
EC: epithelial cells
* Anti-cytokeratin components
** Anti-EPCAM antibody
*** epithelial marker
† Anti-CD45-antibody
†† Anti-CD42a-antibody
††† Anti-CD133-antibody (progenitor marker)
§ activation marker
‡ significant correlation (p<0.5)
‡‡ nonsignificant correlation

3.2.5 Clonogenic culture assays

The establishment of clonogenic culture assays leads to an increase of both the absolute and relative number of tumour cells by clonogenic growth of tumour cells and simultaneous apoptosis of haematopoietic cells. Both short-term approaches (1 to 2 weeks)(359-361) and long-term approaches of up to eight weeks (362) have been applied. Using these techniques, the sensitivity of detection methods like ICC and PCR following the enrichment of tumour cells could be increased.
Technical difficulties, however, have prevented widespread application of clonogenic culture assays. Despite the use of several different culture media, multiplication of tumour cells in the absence of non-malignant cell growth stays difficult.(359;363;364)Additionally, this approach is very time consuming and only applicable in combination with other detection methods. These disadvantages reduce its value in the clinical setting.
Regarding the prognostic significance, culture methods can be applied to measure the viability and clonogenic capacity of circulating tumour cells, and to evaluate the actual potency to survive and grow of pathogenetically relevant cell clones. Culture-positive patients have been reported to have a significantly worse outcome than patients that have been classified tumour cell-negative by culture methods.(365;366)
The use of clonogenic culture assays leads to an increased number of viable circulating tumour cells, which may be evaluated for diverse biological characteristics. Particularly chemosensitivity testing procedures and approaches to characterise phenotype and genotype of tumour cells may help to improve our understanding of tumour biology.

3.3 Comparison of the different techniques

As described above, mainly immunocytochemical techniques, but also molecular approaches, such as PCR and RT-PCR and flow cytometry have been used for the detection of MRD in peripheral blood. Different studies have reported detection rates for circulating tumour cells in the peripheral blood in the range of 0.6 % to 100%.(276;278;367-371) This immense range of incidence in the different trials is paralleled, and probably caused, by the diversity of detection methods.
However, most recent reports providing a reasonably low detection rate in healthy

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

donors, result in a detection rate of 30% to 50% in patients with metastatic disease both with immunocytochemical (278;372-375) and molecular techniques.(376-383) With multimolecular assays, some authors tested about 70% of peripheral blood specimens tumour cell positive.(384;385) Few data exists in the adjuvant setting or during recurrence free follow-up indicating a lower incidence of circulating tumour cells of 7% to 39% in these patients.(386-391)
In conclusion, sensitivity and detection rates are increased in trials using flow cytometry and molecular techniques. On the other hand, only immunocytochemical detection methods include the morphological evaluation of the cells. Considering the clinical relevance of these findings, many questions are still unsolved. The number of circulating tumour cells seems to be influenced by tumorbiological factors, such as timing of the examination and tumour stage. Several studies reported tumour cells in the blood of up to 100% of patients at primary diagnosis, whereas after the completion of the primary treatment the number of circulating cells dropped rapidly.(392) Furthermore, tumour cells are mobilised from the bone marrow by chemotherapy or application of granulocyte colony-stimulating factors.(393) In some studies, using ICC, PCR and flow cytometry, the detection rate and the number of circulating tumour cells correlated with the stage of disease.(276;394-397) Furthermore, some more recent data indicates a potential prognostic relevance of circulating tumour cells.(398-401)
In conclusion, the detection of tumour cells in the peripheral blood might be a convenient method with little invasivity to help clinicians estimate the risk for relapse and monitor treatment efficacy, which might lead to more individualised therapy concepts. However, further studies, particularly in the adjuvant setting, are needed to explore the prognostic and predictive relevance of circulating tumour cells in the peripheral blood of breast cancer patients.

3.4 Surveillance of the disease using tumor markers

Multiple studies have shown a correlation of Ca 15-3 with the stage of disease.(402) The incidence of elevated MUC1 antibodies (Ca 15-3, Ca549, MCA) in the literature ranges from 5% to 30%, 15% to 50%, 60% to 70%, and 65% to 90% for breast cancer stages I, II, III, and IV, respectively.(403) In distant metastatic disease, elevated levels for CEA are reported in 64% of patients, for CA15-3 in 75% of patients and for CA27-29 in 81% of patients.(404) Corresponding the high rates of positivity for CA27-29, a recent report directly comparing CA 15-3 and CA27-29 in 603 breast cancer patients and 194 healthy controls suggested an increased sensitivity of 55% for the latter marker, even in all population subgroups studied.(405) Additionally, an excellent correlation was found between the two markers.
Three studies have been published between 1995 to 1997, to report a earlier detection of distant metastases with a lead time of five to six months applying tumor marker surveillance.(406) One controlled, prospective clinical trial evaluated Ca 27.29 antigen, the MUC-1 gene product in serum, for its ability to predict relapse in stage II and stage III breast cancer patients.(406) 166 patients with early breast cancer (stage II and III) were serially tested for Ca 27.29 antigen levels during recurrence-free follow-up after completion of primary therapy. Patients with two consecutive Ca 27.29 antigen test results above the upper limit of normal were considered positive. This trial showed a sensitivity of 57.7% and a specificity of 97.9% for Ca 27.29, while the positive predictive value was 83.3%, and the negative predictive value 92.6%. Multivariate analysis revealed Ca 27.29 as a positive

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

predictive value for subsequent disease recurrence, both for distant and locoregional disease. Ca 27.29 could predict recurrences an average of 5.3 months before other symptoms or tests. However, an impact on disease-free or overall survival could not be demonstrated. Another study evaluating CA15.3 in 362 node-negative patients confirmed this marker as a significant predictor of recurrence-free survival in multivariate analysis.(407)
However, the surveillance of breast cancer patients by tumor markers shows several pitfalls. Despite a reliable correlation with stage, low marker levels do not exclude metastatic disease, and there is a relevant false positive rate for all markers. The ASCO Tumor Marker Panel summarized 15 studies on 1.141 patients and a elevation of CEA in 50% of patients with breast cancer UICC IV and a false positive rate of 12%, whereas CA 15-3 (7 studies, n=1.672) was elevated in 67% of patients with UICC IV disease with a false positive rate of 8%.(408)
Preliminary data for the potential value of tumor markers for assessing response in metastatic disease are available, but further clinical evaluation is required. In a study on patients with advanced disease, patients with progressive disease had a median increase of CA27.29 levels of 32%, whereas patients with stable or regressing disease had a median decrease of 19%.(409) Among 43 patients with CA 27.29 levels increased 20% or more, progressive disease was confirmed in 33 patients. Further studies are required to determine whether the proposed greater sensitivity of the CA 27.29 assay will allow earlier determination of disease progression or will be achieved at the price of decreased specificity in the metastatic disease setting. The ASCO Panel concluded in view of the present data, that the routine use of CEA for monitoring response of metastatic disease to treatment is not recommended. However, in the absence of readily measurable disease, or an elevated MUC-1 marker (CA 15-3 and/or CA 27.29), a rising CEA may be used to suggest treatment failure.
Before implementing tumor markers in routine clinical use, it has to be considered, that low sensitivity and specificity of the assays require further clinical evaluation, increasing costs of health care significantly. Furthermore, fluctuation of values hampers interpretation in the single breast cancer patient. And, above all, so far no benefit in respect to an increased disease-free and overall survival could be demonstrated in sufficiently powered trials. Therefore, the recent update of the ASCO Recommendations for the use of Tumor Markers in Breast Cancer concluded, that present data is insufficient to recommend Ca 15-3, Ca 27.29 and CEA for screening, diagnosis, staging or surveillance after primary treatment in routine clinical use.(410)

Another approach to intensified surveillance are follow-up strategies involving additional radiological and laboratory tests. Two prospectively randomized trials on 2563 women with early breast cancer were conducted, comparing women follow-up based on clinical visits and mammography with a more intensive scheme including radiological and laboratory tests,. The Italian National Research Council Project randomized 1.243 patients to conventional follow-up with medical history, physical examination and mammography compared to follow-up additionally including chest x-ray and bone scan. 112 pulmonary and 71 osseous events occurred during the study. Disease-free survival after 5 years amounted to 64.8% in the intensified group, compared to 71% in the conventional follow-up group. No difference could be found in overall survival with 18.6% and 19.5% after 5 years, respectively.(411) Another study on 1.320 patients additionally added evaluation of Alkaline Phosphatase, γ-GT,chest x-ray, liver ultrasound and bone scan in the intensified follow-up group.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Metastatic disease was detected in 31% of patients in the intensified group versus 21% in the conventional group, before clinical symptoms occurred. As in the previous trial, no difference in overall survival could be found.(412) In a Cochrane analysis of both trials, no significant differences in overall survival (hazard ratio 0.96, 95% confidence interval 0.80 to 1.15) or disease-free survival (hazard ratio 0.84, 95% confidence interval 0.71 to 1.00) emerged after pooling the data. No differences in overall survival and disease-free survival emerged in subgroup analyses according to patient age, tumour size and lymph node status before primary treatment.(413)

Though most trials could demonstrate an earlier detection of metastases by an intensified follow-up, this lead time benefit could not be translated into an overall survival advantage in these patients. On the contrary, intensified follow-up resulted in a shortened disease-free survival. Furthermore, intensified follow-up is associated with reduced quality of life for the patients, as a consequence of the permanent confrontation with the disease and multiple diagnostic examinations. Consequently, follow-up programs based on the present guidelines, including regular physical examinations and yearly mammography alone, appear to be as effective as more intensive approaches based on regular performance of laboratory and instrumental tests in terms of timeliness of recurrence detection, overall survival and quality of life. However, most of the studies included relatively small patient numbers, who received therapy according to the treatment guidelines at study entry. Since then, many more extremely effective agents have been developed. Therefore, sufficiently powered prospective trials including these new agents are urgently needed.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

3.5 Translational Research Program to be conducted within the Success B trial

3.5.1 Detection of circulating tumor cells in peripheral blood

3.5.1.1 Detection of circulating tumor cells in peripheral blood by immunocytochemistry

The method for tumor cell detection in peripheral blood by immunocytochemistry, will be primarily used in this study, has been published recently.(414) Briefly, blood samples will be drawn into EDTA tubes to which a cell preservative was added.(415) The CellSearch™ System (Veridex, LLC, USA) will be used for the isolation and enumeration of isolated tumor cells. It consists of a standardized, semiautomated system for the preparation of blood samples used in combination with the CellSearch™ Epithelial Cell Kit. By adhesion to antibody-coated magnetic beads tumor cells expressing the epithelial-cell adhesion molecule will be enriched immunomagnetically, and subsequently labelled with the fluorescent nucleic acid dye 4,2-diamidino- 2-phenylindole dihydrochloride. Fluorescently labelled monoclonal antibodies specific for leukocytes (CD45–allophycocyan) and epithelial cells (cytokeratin 8,18,19–phycoerythrin) are used to distinguish epithelial cells from leukocytes. The identification and enumeration of isolated tumor cells are performed with the use of the CellSpotter™ Analyzer, a semiautomated fluorescence-based microscopy system that permits computer-generated reconstruction of cellular images. Nucleated cells lacking CD45 and expressing cytokeratin will be defined as tumor cells. Morphologic criteria are omitted and determination of tumor cell positivity relies only on the immunocytochemical staining of cells. A recent analysis has shown good accuracy, precision, linearity, and reproducibility of the system.(416)

3.5.1.2 Phenotypic and molecular analysis of circulating tumor cells

Not all circulating tumor cells (CTC) will have the potential to form manifest metastases. Therefore, further phenotypic and molecular characterization of CTC might allow insights into mechanisms enabling cells to form manifest metastases.
In order to prove the malignant character of the cells identified as CTC, detection of genetic alterations, e.g. chromosomal amplifications or deletions, or allelic imbalances will be performed. Therefore, we will improve the method to characterize single cells previously identified as CTC by the CellSearch™ system. Fluorescently-labelled cells will be transferred out of the CellSearch cartridges onto slides and CTC will be caught from small drops of liquids or extracted from the slides, then prepared for DNA isolation and for further analysis. Alternatively, CTC will be further characterized by additional immunocytochemistry and/or fluorescence in situ hybridization (FISH). Of particular interest are for example diagnostically or therapeutically relevant genes/proteins such as HER2, EGFR, estrogen and progesterone receptor or stem cell-like fatures such as the expression of CD24 or CD44.
To realize this project, blood samples will be analyzed in Munich with the help of the CellSearch system to detect CTC. Subsequently, cartridges from the CellSearch system containing suspect cells fulfilling the criteria of CTC will be sent from Munich

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

to Hamburg within 24 hours after processing. These cartridges will be re-evaluated in the CellSpotter Analyzer in Hamburg and CTC-positive samples will be evaluated as described above.

3.5.1.3 Detection of circulating tumor cells in peripheral blood by PCR

Furthermore, immunocytochemical detection of circulating tumor cells will be compared to PCR based detection of CTCs. Mononuclear cells will be enriched from EDTA blood by gradient centrifugation (OncoQuick®). Blood components are separated from mononuclear cells according to different densities and by a porous barrier, with the denser blood components migrating into the lower compartment of the tube. Centrifugation tubes will be filled with blood and centrifuged. The porous barrier prevents a contamination of the separated mononuclear cells from the fraction of blood cells. Validation studies have shown, that up to one tumor cell in 20 ml blood can be enriched via OncoQuick®. OncoQuick® centrifugation results in about 600fold enrichment of mononuclear cells and a depletion factor of 3.8. Mean tumor cell recovery rates were 87%.(417-420)
In a PCR protocol which has already been implemented in our lab, after total RNA isolation and genomic DNA lysis, cDNA will be synthesized by reverse transkriptase. Nested PCR will be used for the detection of Ck19, mammaglobin and MAGE 3 to achieve highest possible sensitivity for MRD detection. From all nested PCR products, Taqman PCR for the three markers named above will be conducted using the ABI 7500 Fast Real-Time PCR System. cDNA integrity will be validated by beta-2-microglobulin. Further potential markers will be evaluated during the course of the study.

3.5.2 Detection of tumor markers

We will evaluate the clinical benefit of the Muc1- gene derived glycoprotein CA 27.29 (TOSOH AIA PACK 27.29, Tosoh Bioscience), for the early detection of metastases. *MUC1* gene codes for a large mucin glycoprotein that is expressed in most glandular epithelia. In malignant cells, Muc1 is overexpressed on the entire cell surface and shed into the circulation, making it potentially useful as a tumor marker in peripheral blood. A competitive immunoassay is used for the detection of CA 27.29, a specific part of the MUC1 coded glycoprotein. The labeled antibody binds to an 8-amino acid sequence, which corresponds to amino acids Ser-Ala-Pro-Asp-Thr-Arg-Pro-Ala. The combination of the labeled B27.29 antibody and the solidphase antigen purified from breast cancer cells forms a competitive assay with a decreasing exponential dose-response
curve.(421)

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

3.5.3 Association of genomic variability with antitumor efficacy and systemic toxicity

Background and Significance

Optimizing cancer treatment in the postgenomic era requires the consideration of several approaches. Aim of every effort is to maximize the therapy effect and to minimize side effects. Besides new therapeutic agents, the discovery of new prognostic and predictive factors is necessary to improve therapy decisions in cancer therapy. Biomarkers that predict which patients will respond to a chemotherapy and which patients will experience severe adverse events would significantly improve cancer chemotherapy. Powerful predictive factors would improve the selection of both chemotherapy and supportive medications like colony stimulating factors (CSF) for patients who are at high risk for febrile neutropenia for example.
Highest level of evidence concerning therapy comparisons is obtained from prospectively randomized trials with large sample sizes. Therefore investigations have to focus on one disease with specific inclusion and exclusion criteria. This application concerns with the pharmacogenomics in the treatment breast cancer as one of the most common cancers and chemotherapy with anthracyclines, taxanes and Gemcitabine, Trastuzumab and Lapatinib.
Pharmacogenetics studies the role of inheritance in individual variation in drug response.(422) Most early examples of pharmacogenetics involved monogenic traits and clinical studies with small sample sizes.(422) However, in the present post-genome era, pharmacogenetics has evolved into “pharmacogenomics“, with a focus not only on single polymorphisms in single genes, but also haplotypes, drug-response pathways and even the entire genome. Therefore pharmacogenomics is increasingly moving beyond the study of single genes to encompass entire “pathways” – and beyond a small number of polymorphisms in a gene rather to haplotypes, the combination of polymorphisms in an allele, and also to genome-wide association studies as the basis for genetic analyses.
Standard chemotherapies for breast cancer patients with a high risk for recurrence include a taxane and an anthracycline. Several further chemotherapies have shown efficacy in breast cancer and are involved in large clinical trials. One of these drugs is Gemcitabine which has shown impressive remission rates in the treatment of breast cancer. It is approved for the use in the metastatic setting in combination with a taxan. The reported response rates for this combination ranged from 42% to 75%. The most common toxicities associated with gemcitabine therapy includes GI side effects, neutropenia and thrombocytopenia.(423-425)
Although the treatment of breast cancer has improved over the last 40 years recurrence rates are still up to 30%. One possible explanation is the interindividual response to a chemotherapy. Many examples from cancer treatment have already demonstrated that germline genetic polymorphisms can contribute to variation in drug response. Several studies have investigated the effect of chemotherapy in cancer patients and cancer cell lines. A polymorphism in the MDM2 gene is associated with altered response of cancer cell lines to a treatment with topoisomerase II inhibitor.(426) Recent studies of CYP2D6 genetic variation and its association with tamoxifen efficacy in the treatment of breast cancer is another example which demonstrates that pharmacogenomics can help to predict and guild therapy.(427)

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Not only efficacy, but also the proportion of patients who suffer from adverse responses to chemotherapy can be associated with inherited germline polymorphisms. For example, common genetic polymorphisms in the gene encoding thiopurine S-methyltransferase (TPMT) are associated with severe side effects of thiopurine drugs.(428) A polymorphic variable number of tandem repeats in the promoter region of UGT1A1 significantly increases the risk for having severe side effects associated with irinotecan in the treatment of colon cancer. Both of these latter examples have been the subjects for FDA hearings to incorporate pharmacogenomics into drug labelling. In fact, most clinically significant examples of pharmacogenomics in cancer therapy to this time involve germline polymorphisms. This proposal is designed to comprehensively test the hypothesis that germline polymorphisms might also influence gemcitabine and anthracyclines and taxane efficacy and/or toxicity during the therapy of breast cancer.

Specific Aims of the pharmacogenetic Protocol of the SUCCESS B Study is
Genotype DNA samples from breast cancer patients enrolled in the SUCCESS B trial. The genes studied will identified on the basis of comprehensive pre-clinical pharmacogenomic studies performed with the Human Variation Panel cell lines and based on common bioinformatic research of the database for genetic polymorphisms dbSNP.
Perform genotype-phenotype association studies with clinical toxicity phenotypes, including both hemotological and nonhemotological toxicities as well as with disease-free survival, which is the primary objective of the SUCCESS trial.
Correlate genetic polymorphisms with pharmacokinetic samples.

Experimental Design and Methods

Genotyping DNA Samples from Patients with Breast Cancer Enrolled in the SUCCESS B Trial
The “gold standard” for polymorphism detection remains DNA sequencing but, if large numbers of samples are to be genotyped, DNA sequencing is not presently cost effective. Genotyping Core Facilities use a series of PCR-based genotyping assays. Based on our past experience, each gene will have a total of approximately 15-20 ht and LD SNPs. The SNPs that we will use for genotyping patient DNA samples will be tag SNPs, including both haplotype tag SNPs (htSNPs) and linkage disequilibrium SNPs (LD SNPs), selected based on our resequencing studies of genes in the gemcitabine pathway and/or selected based on the HapMap or SNPs showing significant association with phenotypes during our genotype-phenotype association studies performed with the lymphoblastoid cell lines. In addition, we will also include nonsynonymous cSNPs and SNPs showing functional significance during our previous functional genomic studies or SNPs showing significant association as reported in the literature. Genotyping will be performed using the Illumina Platform. We will use the Illumina GoldenGateTM 384 well Platform to genotype DNA samples.(429) Positive and negative controls will be included with each assay. We routinely pre-test 12 microsatellites in all samples to assure DNA quality. Ambiguous calls will be repeated with a different genotyping method such as Taqman or SNPstream. For variable number of tandem repeats (VNTRs) as well as other “length” polymorphisms, we will use the “GenScan” system that utilizes an ABI DNA sequencer and fluorescence-labelled primers to determine amplicon length.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Single SNP Analysis:

The association of each SNP found using the cell based model system with quantitative phenotypes such as neutrophil and platelet counts or disease free survival in cancer patients will be evaluated with linear models in which genotypes for a SNP will be evaluated with two indicators as covariates. This will provide a 2 degree-of-freedom (df) test for each SNP. A trend test will also be completed in which the genotypes are coded as 0, 1, or 2 for the number of rare alleles. To assess the association of single SNP with dichotomous phenotypes (e.g., occurrence of complete remission, occurence of toxic side effect), logistic regression models will be used in which the SNP will be evaluated with two indicator variables and also with an additive coding for the SNP. Both the linear and logistic models will be extended to include important covariates and risk factors appropriate for the phenotype of interest (e.g., age at time of diagnosis, disease status). To assess association of single SNP genotype with disease free survival time and overall survival, we will begin by using the Kaplan-Meier method to estimate survival curves for the different genotypes. The curves will be compared using log-rank tests. Survival time as a function of genotype will be examined using the Cox proportional hazards model, and hazard ratios will examine survival rate by genotype.(430;431) Disease status, age at time of diagnosis, and other possible risk factors or confounding variables will be included as covariates in the proportional hazards models.
Haplotype Analysis: In addition to the association of the dichotomous, quantitative and survival endpoints with SNPs, we will also evaluate their association with intragene haplotypes for candidate genes using a global test of association. Since haplotypes are not observed directly, we will account for unknown phase by using the score statistics developed by Schaid et al.. We will also associate intragene haplotypes with disease free survival and overall surival as time to even phenotypes. We will first estimate all possible pairs of haplotypes for each patient, and the posterior probability associated with each haplotype using the EM algorithm, as implemented in the Splus library Haplostat. These posterior probabilities will be used to create a design matrice used to evaluate the association of haplotypes with survival time via the Cox proportional hazard model and Kaplan-Meier method to estimate survival curves for the different haplotype groups

Quality Control for Genotypes:

For the SNPs genotyped within the candidate genes, we will perform tests of Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) for each of the SNPs. If a SNP demonstrates a marked deviation from HWE, based on the histogram of p-values or a p-value threshold of 0.001, it is not used in the first round of analyses, but will be postponed for subsequent analysis as these markers may be potentially of interest. In addition to tests for HWE, the genomic data will be cleaned with additional filters. Table X describes the genotype quality control filters that will be applied to the genotypic data.
Multiple Testing:
Rather than apply a conservative Bonferonni correction, we will use permutation tests to empirically determine the appropriate p-value to determine significance, while correcting for the evaluation of multiple SNPs and haplotypes.(432) We will also calculate the False Discovery Rate (FDR)(433) and the q-value for each test.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Table X. Genotyping quality control filters	
QC measure	**Criteria for exclusion**
Subject call rate	Call rate < 95%; Repeat chips for subjects with low call rate once.
SNP call rate	Call rate < 95%.
Minor allele frequency (MAF)	MAF < 2% removed from haplotype analysis; tag-SNPs MAF < 1% exclude from all analyses.
Test for Hardy-Weinberg Equilibrium among controls	p-value <0.01 or p-value < 0.001 if clustering appears normal.
Concordance	Concordance in duplicates < 99.5%
Map location	If physical location is unknown at time of the analysis, based on the current genomic built.

Power for single SNP association analyses for disease free survival and toxicity outcomes:
Power to detect a SNP single effect, assuming the SNP was the causative variant or in high LD with the causative variant, for both quantitative (neutropenia), dichotomous (occurrence of toxicity) and disease free survival phenotypes for the X breast cancer patients treated with gemcitabine was computed under an additive genetic model and a significance level of 0.001 (adjusting for multiple testing). We will have 80% power to detect an odds ratios ranging from 1.45 -1.90 for minor allele frequencies ranging from 20% - 5% for qualitative phenotype of toxicity, assuming a rate of occurrence of toxicity in the gemcitabine arm of 40%. For disease free survival, power was computed under a dominant genetic model assuming 20% of the 1800 will have recurrence of cancer in the gemcitabine arm and a stringent significance level of 0.001 to correct for multiple testing. We will have 80% power to detect a 65% or 75% increase in disease free survival for a SNP with MAF of 15% and 10%, respectively.

3.5.4 Analysis of allelic imbalances in blood plasma

The carcinogenesis of breast cancer is a complex multistep process associated with numerous genetic alterations. DNA alterations and downregulation of tumor-suppressor genes, such as genes that encode molecules involved in cell adhesion, cell-cycle arrest and apoptosis, are associated with breast cancer. Presence of allelic imbalance at definite chromosomal regions is sufficient to provide selective growth advantage of breast cancer cells. However, the number of known candidate genes that have a role in the development of breast cancer is still limited. Using a PCR-based microsatellite technique allelic imbalance, like loss of hetezygosity (LOH) and microsatellite instability (MSI), can be investigated.
During tumorigenesis DNA may be released early from apoptotic or necrotic tumor cells into the blood circulation, and increased concentrations of cell-free DNA can be detected in blood of tumor patients.(434;435) Furthermore, allelic imbalance can be identified on cell-free DNA. Blood may therefore be a convenient source for the detection of such tumor-associated DNA abnormalities. It constitutes a pool of free DNA derived from different sources, amongst others from heterogenous areas of the primary tumor. A further important feature is the option to investigate repeated blood samples during treatment.
The focus of the current study is to investigate whether elevated frequency of allelic imbalance and DNA demethylation of a selected panel of tumor suppressor genes are associated with the clinicopathologic parameters of breast cancer patients.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Furthermore, it is interesting to evaluate whether certain allelic imbalances are associated with the response of the patients to a particular chemotherapy and with the prognosis of the patients. Therefore, blood plasma will be collected within the Success B study 1) before and 2) after chemotherapy and analyzed as follows.

Plasma-based microsatelite analysis
To analyze the occurrence of LOH and MSI on cell-free plasma DNA of each breast cancer patient, blood plasma is fractionated into high- and low-molecular weight DNA (long and short DNA fragments) by two different column systems. 10 ng of both plasma DNA fractions and leukocytes DNA (reference DNA) are amplified in a PCR based microsatellite analysis using a panel of selected fluorescence-marked primers pairs, binding to breast cancer-specific tumor suppressor genes. For the evaluation of the PCR products, capillary gel electrophoresis is carried out on an ABI 3100 Genetic analyzer (Applied Biosystem). The marked PCR products depicted as two peaks (alleles) on a diagram are evaluated using the Gene-Scan analysis software. LOH is interpreted by the loss of one plasma DNA peak of >40% in comparison to the peaks derived from the amplified leukocytes DNA. MSI is defined by the occurrence of a number of additional peaks. The statistical analyses are performed using the SPSS software package. Chi Square test, Fischer´s exact test and binary logistical regression are used to identify potential associations of patterns of LOH or MSI with the clinical parameters of the patients.

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)
MLPA is a method to establish the copy number of up to 45 tumor suppressor genes in one single reaction. It is applied on circulating plasma DNA to determine the copy number and quantify the methylation status of the tumor suppressor genes which are frequently changed in tumors.
200 ng extracted cell-free plasma and leukocytes DNA of the patients are treated according to the manufacturer instructions (MRC-Holland). Briefly, the plasma and leukocytes DNA are denatured. The MLPA samples are hybridized and ligated to the DNA and the ligation products are amplified in a PCR using a primer pair specific for the MLPA sequences. The fluorescence-marked PCR products mapping to 45 tumor suppressor genes are separated by capillary gel electrophoresis on the ABI 3100 Genetic analyzer and evaluated by the Gene-Scan software.
The MLPA also contains 26 tumor suppressor genes, which are frequently repressed by DNA methylation in tumors, but expressed by DNA demethylation in normal DNA samples. Following hybridization and ligation of the MLPA samples to the plasma and leukocytes DNA, the DNA methylation status can be determined by restriction digestion of the ligation products using the rectriction enzyme HhaI because the MLPA samples contain a motiv for this methylation-sensitive enzyme. The data of the evaluated PCR products derived from the digested and undigested DNA are compared and quantified.

Sodium bisulfite treatment und DNA sequencing
After the evaluation of the DNA methylation status of the 26 tumor suppressor genes using the MS-MLPA kit, only those genes with an altered DNA methylation profile are chosen from the panel for the determination of the DNA methylation pattern. The cell-free plasma and leukocytes DNA are treated by sodium bisulfite which converts unmethylated cytosin residuals into uracil. The bilsulfite-modified DNA is amplified by methylation-sensitive and gene-specific primers, and sequenced.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

3.5.5 Peripheral Blood Sampling

At three predefined time points during treatment 50 ml of peripheral blood will be drawn and collected in tubes, provided by the study office. The predefined time points are the following:

- Before the start of chemotherapy
- After completion of chemotherapy and before the beginning of subsequent therapies
- Week 13 after the beginning of targeted therapy
- Month 18 after the beginning of targeted therapy
- In case of a relapse

The blood samples will be examined for the following markers:

1. Tumor marker CA 27.29
2. Detection of isolated tumor cells, by immunocytochemistry and PCR
3. Additional translational research questions, which will be appropriate to investigate the question of persisting minimal residual disease, treatment toxicity and efficacy.

These translational research diagnostics will be conducted in collaboration with the Department of Gynecology and Obstetrics at the University of Erlangen and the Department of Tumorbiology, University Hamburg-Eppendorf.

The probe will be sent to

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München – Campus Innenstadt

Tumorimmunologisches Labor

c/o Dr. B. Rack/ S. Hofmann

Maistr. 11

D-80337 München

Phone: +49-8951604239

Fax: +49-8951604339

by a transport company.

Blood tubes and further material for blood sampling and labeling will be provided and can be ordered via the Success study office. Please avoid performing blood sampling on Friday or the day before a public holiday to ensure quick processing. If a patient was randomized into the BIG-ALTTO trial, please use the ALTTO kit for the blood samples collected at week 13 and month 18 after the beginning of targeted therapy. Otherwise the SUCCESS B kit is applicable.

The investigator will be informed of the results of the blood tests.
Positive MRD screening in this study will be defined as either the detection of isolated tumor cells in peripheral blood (1.) or of tumor marker elevation exceeding two fold the normal range (2.).

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

In case of detection of MRD we recommend clinical and laboratory control at the discretion of the investigator. Therapeutic consequences, however, should only be conducted in case of relapse detected by conventional techniques, and are at the discretion of the responsible physician in charge.

4 Objectives

4.1 Primary Objective

The primary objective of this study is to compare the disease free survival after randomisation in patients treated with 3 cycles of Epirubicin-Fluorouracil-Cyclophosphamide(FEC)-chemotherapy, followed by 3 cycles of Docetaxel(D)-chemotherapy versus 3 cycles of Epirubicin-Fluorouracil-Cyclophosphamide(FEC), followed by 3 cycles of Gemcitabine-Docetaxel(DG)-chemotherapy, both arms followed by biological anti-HER2 treatment respectively.

4.2 Secondary Objectives

The secondary objectives of this study are to compare the following items in the four regimen arms:

- Overall survival time after randomization
- Distant disease free survival
- Toxicity
- Changes in quality of life over time as defined by EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 questionnaire
- Skeletal related events
- Incidence of secondary primaries
- Endpoints of adjunct translational research program

4.3 Additional Scientific Objectives

- The predictive and prognostic value of MRD surveillance as defined in the relevant section of this protocol
- The predictive and prognostic value of additional surveillance markers as defined in the relevant section of this protocol
- Evaluation of genomic alterations in respect to tumor biology, treatment efficacy and systemic toxicity of antitumor agents.

5 Investigational Plan

5.1 Summary of Study Design

This is an open-label, multicenter, randomized controlled, Phase III study comparing the disease free survival after randomisation in patients treated with 3 cycles of Epirubicin-Fluorouracil-Cyclophosphamide(FEC)-chemotherapy, followed by 3 cycles of Docetaxel(D)-chemotherapy versus 3 cycles of Epirubicin-Fluorouracil-Cyclophosphamide(FEC), followed by 3 cycles of Gemcitabine-Docetaxel(DG)-chemotherapy, both arms followed by biological anti-HER2 treatment respectively. Patients will be required to have histopathological proof of a HER2-neu positive

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

tumor and: axillary lymph node metastases (pN_{1-3}) **or** high risk node negative, defined as: 'pT ≥ 1c ***or*** histopathological grade ≥ 2, ***or*** age ≤ 35 ***or*** negative hormone receptor', if chemotherapy is indicated, but are not allowed to have evidence of distant disease. Patients will have to be entered into the study no later than 6 weeks after complete resection of the primary tumor. No other antineoplastic treatment other than surgical treatment, the defined cytotoxic and endocrine treatment and radiotherapy will be allowed prior to study entry and during the course of the study.

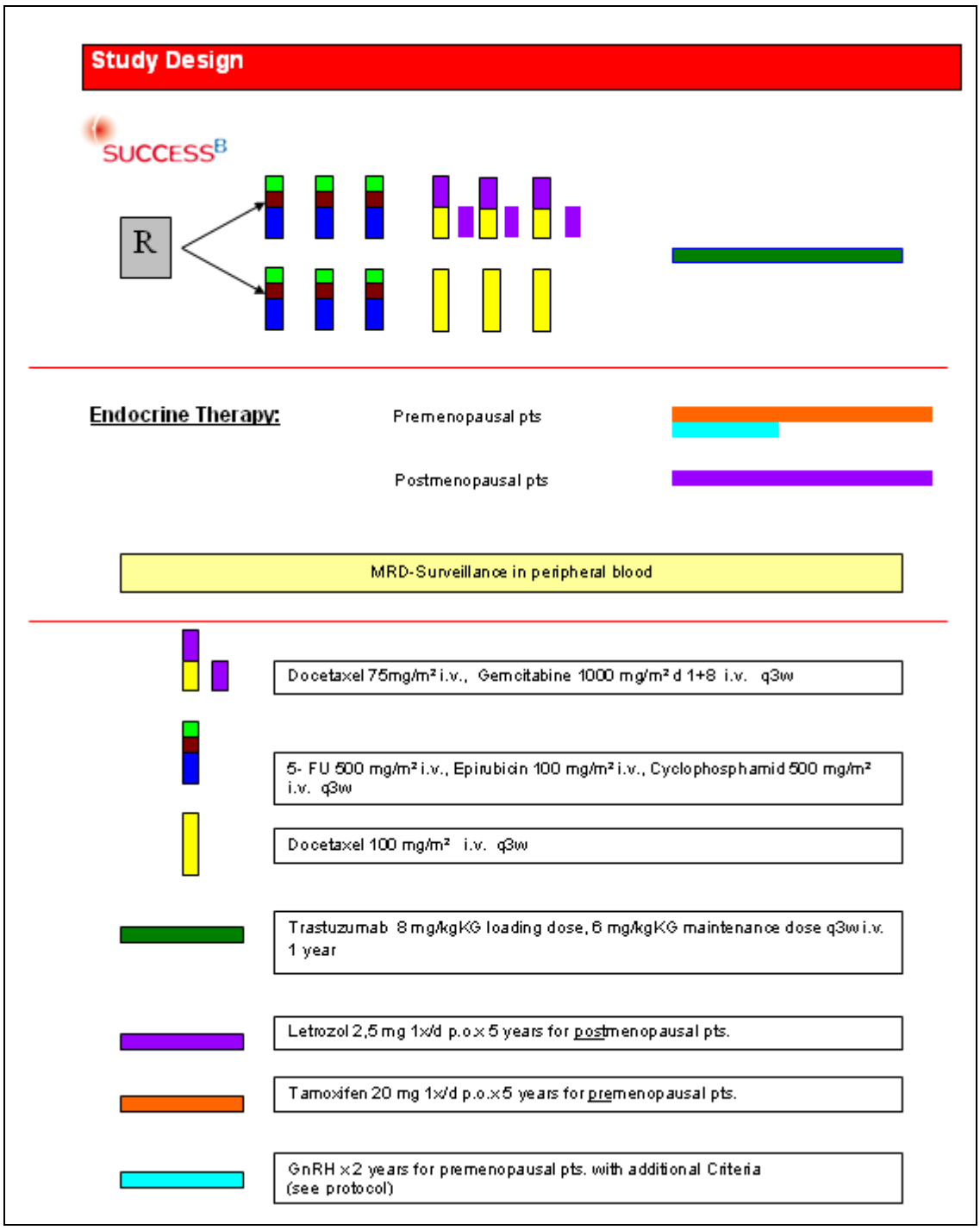
After surgery, leading to R_0 resection of the invasive and intraductal components of the primary tumor, patients will be randomized to one of the following treatments:

Randomization

A: 3 cycles of 5-Fluorouracil 500 mg/m² i.v. body surface area and Epirubicin 100 mg/m² i.v. and Cyclophosphamide 500 mg/m² i.v., (FEC100), each administered on day 1, repeated on day 22, subsequently followed by 3 cycles of Docetaxel 75 mg/m² body surface area i.v. (D), and Gemcitabine 1000 mg/m² i.v. (30 min infusion) (G), administered on day 1, followed by Gemcitabine 1000 mg/m² i.v. (30 min infusion) on day 8, repeated on day 22

B: 3 cycles of 5-Fluorouracil 500 mg/m² i.v. body surface area and Epirubicin 100 mg/m² i.v. and Cyclophosphamide 500 mg/m² i.v., (FEC100), each administered on day 1, repeated on day 22, subsequently followed by 3 cycles of Docetaxel 100 mg/m² body surface area i.v. (D), administered on day 1, repeated on day 22

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)



After the end of chemotherapy all patients will receive biological anti-HER2 treatment with Trastuzumab (Herceptin®). Loading dose: 8 mg/kg body weight for the first application (route i.v. , 90 min.) , Maintenance dose: 6 mg/kg body weight for all further applications (route i.v. 90 min.) day 1 q day 21 for 52 weeks.

Postmenopausal patients with positive hormone receptor status (≥ 10 % positively stained cells for estrogen and/or progesterone) of the primary tumor will be treated subsequently with letrozole (Femara®) 2,5 mg p.o. for 5 years, premenopausal patients will receive Tamoxifen treatment for 5 years after the end of chemotherapy. In addition to tamoxifen, all patients with positive hormone receptor status of the primary tumor and under the age of 40 or restart of menstrual bleeding within 6 months after the completion of cytostatic treatment or with premenopausal hormone

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

levels as defined below will receive **goserelin** (Zoladex®) 3.6 mg subcutaneously every 4 weeks over a period of 2 years.(2;3) Premenopausal endocrine status will be assumed, if the following serum levels are met: LH < 20 mIE/ml, FSH < 20 mIE/ml and E_2 > 20 pg/ml. Endocrine therapy will start after the end of chemotherapy. All patients with breast conserving therapy or at least 4 axillary lymph node metastases will receive adjuvant **radiotherapy** following the completion of the systemic cytotoxic treatment. If necessary to meet patients' needs or for logistic reasons, the radiotherapy may also be administered intermittently following the completion of 50 % of the cytotoxic treatment.

Each patient remains in the study until either the patient or the investigator determine discontinuation to patient's best interest. The treatment has to be discontinued in any case of intolerable toxicity.
Each patient's treatment modality will be unknown until the time of randomization.
Randomization will be stratified on the baseline prognostic variable of metastatic axillary lymph node involvement and the hormone receptor status of the primary tumor, histopathological grading, menopausal status, as well as the study center.

For each factor the following **strata** will be formed:

- Metastatic axillary lymph node involvement:
    - No evidence of metastatic axillary lymph nodes or unknown axillary status
    - 1-3 metastatic axillary lymph nodes
    - 4-9 metastatic axillary lymph nodes vs.
    - ≥ 10 metastatic axillary lymph nodes
- Hormone receptor status (≥ 10 % positively stained cells for estrogen and/or progesterone) of the primary tumor:
    - negative vs.
    - positive
- Histopathological grading:
    - G1 vs.
    - G 2-3
- Menopausal status
    - Premenopausal
    - Postmenopausal

Gemcitabine medication for all patients in treatment arm B will be provided by the manufacturer Lilly at his own cost.
Peripheral blood samples will be drawn from each patient before starting chemotherapy, after the completion of the chemotherapy, week 13 after the beginning of targeted therapy, month 18 after the beginning of targeted therapy and in case of disease recurrence. In case of considerable risk for subsequent relapse, as defined in the relevant chapter of the translational research program, patients will be subjected to intensified follow-up, including chest x-ray, liver sonography and bone scan.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

5.2 Discussion of Design and Control

A study design without controls is appropriate for the goals of this study because all treatment regimes have been proven to be effective in the treatment of patients with breast cancer as described in the background section. The study population has been restricted to patients with high-risk for relapse. The high risk for relapse in these patients is defined by evidence of axillary lymph nodes status or by additional tumor biological characteristic, as defined in the inclusion criteria. Because of the potential toxicity of therapy regimens, those patients with a low risk for recurrence will be excluded from the study.

5.3 Investigator Information

Physicians with a specialty in medical oncology or gynecological oncology will participate as investigators in this clinical trial.
The names, titles, institutions and professional addresses of the investigators are listed in the appendix and in the Contracts for Protocol SUCCESS B Trial, provided with this protocol.
If investigators are added after the trial has been approved by the Steering Committee, an ethical review committee or a regulatory agency, these updates will not be considered changes to the protocol, but rather to the Contracts for Protocol SUCCESS B Trial.

5.3.1 Final Report Signature

Prof. Dr. W. Janni will serve as the final report coordinating investigators, and will sign the final clinical study report for this trial, indicating agreement with the analyses, results, and conclusions of the report.
The study will be terminated, if one of the conditions for premature discontinuation, as described in the relevant chapter, is observed, or if **all** of the following criteria are met:

- The minimum follow-up time after the last chemotherapy application for all patients is at least 3 months
- All patients have received the study medication
- The median follow-up time for all patients exceeds 45 months or 297 cancer relapses are noted.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

5.4 Study Population

5.4.1 Entry Procedures

An informed consent will be obtained from each patient after the nature of the study is explained.

5.4.2 Criteria for Enrollment

The terminology for the criteria for enrollment are defined as:

Enter The act of obtaining informed consent for participation in a clinical study from individuals deemed potentially eligible to participate in the SUCCESS B-Trial. Individuals ***entered*** into the study are those for whom informed consent documents for the study have been signed by the potential study participants.
Adverse events are reported for each individual who has entered the SUCCESS B-Trial, even if the individual is never assigned to a treatment group.

Enroll The act of assigning an individual to a treatment group. Individuals who are ***enrolled*** in the SUCCESS B-Trial are those who have been assigned to a treatment group.
A person who has been entered into the SUCCESS B-Trial is potentially eligible to be enrolled in the study, but must meet all criteria for enrollment specified in the protocol before being enrolled (assigned to a treatment group).
Individuals who are entered into the SUCCESS B-Trial but fail to meet the criteria for enrollment are not eligible to participate in the study and will not be enrolled.
Adverse events are reported for all individuals who have entered the study and all individuals who are enrolled in the SUCCESS B-Trial (assigned to treatment groups).

The numbering system used for inclusion and exclusion criteria provides a unique number for each criterion and allows for efficiency in data collection.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

5.4.3 Inclusion Criteria

Patients may be **included** in the study only if they meet **all** the following criteria:

[1.] Primary epithelial invasive carcinoma of the breast pT_{1-4}, pN_{0-3}, M_0

[2.] Evidence of HER2-neu overexpressing (IHC +++) or amplifying (FISH +) tumor

[3.] Histopathological proof of axillary lymph node metastases (pN_{1-3}) **or** high risk node negative, defined as at least one criterion of the following: 'pT≥1c, histopathological grade ≥2 , age ≤ 35, negative hormone receptor', if chemotherapy is indicated.

[4.] Complete resection of the primary tumor with margins of resection free of invasive carcinoma not more than 6 weeks ago

[5.] Females ≥ 18 years of age

[6.] Performance Status <2 on ECOG-Scale

[7.] Adequate bone marrow reserve: leucocytes ≥ 3.0 x 10^9/l and platelets ≥ 100 x 10^9/l

[8.] Bilirubin within one fold of the reference laboratory's normal range, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) and AP within 1,5 fold of the reference laboratory's normal range for patients

[9.] Intention of regular follow up visits for the duration of the study

[10.] Ability to understand the nature of the study and to give written informed consent

[11.] Women of childbearing potential must agree to use an effective method of contraception (Pearl-Index < 1, e.g. , intrauterine devices or sterilization) during treatment and for at least 6 months thereafter.

5.4.4 Exclusion Criteria

Patients will be **excluded** from the study for **any** of the following reasons:

[1.] Inflammatory breast cancer

[2.] Previous or concomitant cytotoxic or other systemic antineoplastic treatment which is not part of this study

[3.] A second primary malignancy (except in situ carcinoma of the cervix or adequately treated basal cell carcinoma of the skin)

[4.] Cardiomyopathy with impaired ventricular function (NYHA > II), cardiac

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

arrhythmias influencing LVEF and requiring medication, history of myocardial infarction or angina pectoris within the last 6 months, or arterial hypertension not being controlled by medication

[5.] Any known hypersensitivity reaction against docetaxel, epirubicin, cyclophosphamide, gemcitabine or any other medication included in the study protocol. The contraindication, warning notices and measures of precaution of the products, as notified in the product information, have to be respected

[6.] Instable diabetes mellitus, out of sufficient medical control

[7.] Use of any investigational agent within 3 weeks prior to inclusion

[8.] Patients in pregnancy or breast feeding (in premenopausal women anticonception has to be assured)

5.4.5 Violation of Criteria for Enrollment

The criteria for enrollment must be followed explicitly. If there is an inadvertent enrollment of individuals who do not meet enrollment criteria, these individuals have to be discontinued from the study. Such individuals can remain in the study only if there are ethical reasons to have them continue. In these cases, the investigator must obtain approval from the sponsor for the study participant to continue in the study.

5.4.6 Disease Diagnostic Criteria

Patients will be required to have histopathological proof of a HER2-neu positive tumor and: axillary lymph node metastases (pN_{1-3}) **or** high risk node negative, defined as: 'pT $\geq$ 1c ***or*** histopathological grade $\geq$ 2, ***or*** age $\leq$ 35 ***or*** negative hormone receptor', if chemotherapy is indicated, but are not allowed to have evidence of distant disease. The complete resection of the primary tumor with margins of resection free of invasive carcinoma must be verified by histopathological examination. The estrogen receptor status has to be evaluated by immunohistochemistry scoring semi-quantitatively the intensity of staining. Distant metastatic disease has to be excluded by chest x-ray, ultrasonography of the liver and whole body bone scan.
Note that the AJCC TNM-Classification Breast Cancer 6th edition hast to be used as of July 1st 2003. The following paragraph summarizes the changes, compared to the previous edition of the classification system.(436)

Summary of Changes AJCC TNM-Classification Breast Cancer 5th vs. 6th edition

- Micrometastases are distinguished from isolated tumor cells on the basis of size and histologic evidence of malignant activity.
- Identifiers have been added to indicate the use of sentinel lymph node dissection and immunohistochemical or molecular techniques.
- Major classifications of lymph node status are designated according to the number of involved axillary lymph nodes as determined by routine hematoxylin and eosin staining (preferred method) or by immunohistochemical staining.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

- The classification of metastasis to the infra-clavicular lymph nodes has been added as N3.
- Metastasis to the internal mammary nodes, based on the method of detection and the presence or absence of axillary nodal involvement, has been reclassified. Microscopic involvement of the internal mammary nodes detected by sentinel lymph node dissection using lymphoscintigraphy, but not by imaging studies or clinical examination, is classified as N1. Macroscopic involvement of the internal mammary nodes as detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination is classified as N2 if it occurs in the absence of metastases to the axillary lymph nodes, or as N3 if t occurs in the presence of metastases to the axillary lymph nodes.
- Metastasis to the supraclavicular lymph nodes has been reclassified as N3 rather than M1.

5.5 Patient Assignment

All patients will be randomized to receive either 3 cycles of Epirubicin-Fluorouracil-Cyclophosphamide(FEC)-chemotherapy, followed by 3 cycles of Docetaxel(D)-chemotherapy **or** 3 cycles of Epirubicin-Fluorouracil-Cyclophosphamide(FEC), followed by 3 cycles of Gemcitabine-Docetaxel(DG)-chemotherapy. Randomization will be stratified and performed as described previously.

5.6 Dosage and Administration

Accountability for the investigational products lies with the investigator. The investigator has the responsibility to explain the correct use of the investigational products and to check at appropriate intervals that each study participant is following instructions properly.

5.6.1 Materials and Supplies

5.6.1.1 Docetaxel

Docetaxel is one of two currently available taxanes. Taxanes are a member of the plant alkaloid group, which also comprises vinca alkaloids and epipodophyllotoxins. The drug is derived from the Pacific yew (Taxus brevifolia). It functions by stabilizing microtubules and thereby preventing their disassembly.
The incidence of treatment-related mortality associated with docetaxel therapy is increased in patients with abnormal liver function. Patients with elevations of bilirubin or abnormalities of transaminase concurrent with alkaline phosphatase are at increased risk for the development of grade 4 neutropenia, febrile neutropenia, infections, severe thrombocytopenia, severe stomatitis, severe skin toxicity and toxic death. For this reason, Bilirubin has to be within one fold of the reference laboratory's normal range, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) and AP within 1,5 fold of the reference laboratory's normal range for patients to be included into this study.
Taxane infusions are frequently associated with hypersensitivity reactions manifested initially by hypotension, bronchospasm, and urticaria. The risk for hypersensitivity reactions seems to be lower in docetaxel than in paclitaxel. However, extensive premedication is advised in patients with a history or disposition for hypersensitivity reactions and significantly abrogate this problem. Bradyarrhythmias, especially AV

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

block, atypical chest pain, and rarely more severe cardiac problems have also been associated with taxane infusions. Bone marrow suppression with neutropenia is the dose-limiting toxicity. For this reason, only patients with adequate bone marrow reserve (neutrophils $\geq$ 1.5 x 10^9/l and platelets $\geq$ 100 x 10^9/l) will be included into the study. Peripheral neuropathy with paresthesias in a glove-stocking distribution also is common. Peripheral neuropathy is only in part reversible and there is no advisable precaution to prevent this complication to date. Severe fluid retention occurs in approximately 6.5 % of the patients despite the use of a 3-day dexamethasone premedication, as planned with this protocol. The severe fluid retentions may comprise poorly tolerated peripheral edema, generalized edema, pleural effusion requiring urgent drainage, dyspnoea at rest, cardiac tamponade, or pronounced abdominal distention due to ascites. Patients with pre-existing effusions should be closely monitored from the first dose for the possible exacerbation of the effusions. When fluid retention occurs, peripheral edema usually starts in the lower extremities and may become generalized with a median weight gain of 2 kg. Other toxicities include mucositis, myalgias, and alopecia.(437)

5.6.1.2 Cyclophosphamide

Cyclophosphamide is member of the alkylating agent family, one of the most widely used antitumor agents. These drugs lead to inhibition of DNA synthesis by forming covalent bonds with nucleic acids. Most alkylating agents are bifunctional and are efficient at cross-linking DNA with subsequent strand breakage and ultimately cell death. These agents add alkyl groups to the N-7 guanine in addition to other nitrogen or oxygen positions in adenine or cytidine. Although alkylation of DNA can occur at any phase of the cycle, cytotoxicity is greatest in those cells that are progressing through the cell cycle. Cyclophosphamide is only active after microsomal liver metabolism to 4-hydroxycyclophosphamide. It is further metabolized in peripheral tissues to phosphoramide mustard and to acrolein.
The most common dose-limiting toxicity of cyclophosphamide is myelosuppression. The severity and duration varies with the individual drugs, but is moderate with cyclophosphamide. This agent is also quite emetogenic and requires extensive premedication as referred to in the relevant chapter of this protocol. Cyclophosphamide therapy may be complicated by hemorrhagic cystitis, believed to be due to the metabolite acrolein, which is excreted unchanged in the urine. Adequate hydration and administration of the bladder protectant mesna, as planned with this protocol, can prevent this complication. Cyclophosphamide is also associated with a syndrome of inappropriate antidiuresis due primarly to a distal renal tubular effect. Amenorrhea and ovarian atrophy, sometimes permanent, have been associated with alkylating agent therapy in women. Because of the possible resumption of normal menstrual cycles, which is inversely related to the age of the patient and the cumulative dose received, ovarian ablation has been included into this protocol for all patients under the age of 40.
A serious long-term complication of alkylating agent chemotherapy is the development of secondary leukemias. In patients who have received an alkylating agent as part of combination chemotherapy, the incidence of secondary acute myeloid leukemia may be as high as 5 to 10 %. This data, however, originate from patients treated for lymphomas. In breast cancer patients the risk for the development of secondary leukemias is presumably lower because of lower doses of the alkylating agent and because of a lower baseline risk for leukemias in these

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

patients compared to patients with lymphomas.(437)

5.6.1.3 Fluorouracil

5- Fluorouracil (5-FU) is a fluorinated pyrimidine-analogue antimetabolit. For cytotoxicity, fluorouracil requires intracellular activation to one of several metabolites. Fluordeoxyuridine monophosphate is a potent inhibitor of thymidylate synthase, an enzyme necessary for the synthesis of dTTP and ultimately DNA. Fluorouridine triphosphate incorporates into RNA and interferes with its processing and function. Fluorodeoxyuridine triphosphate is incorporated into DNA and eventually leads to DNA strand breakage. The importance of each of these mechanisms to fluorouracil-induced cytotoxicity has not been fully delineated. Studies suggest that tumor cells may be deficient in reduced folates, so leucovorin has been administered fluorouracil in an attempt to increase antitumor activity.
Like most antimetabolites, fluorouracil's toxicity is schedule dependent. With bolus infusion, bone marrow suppression predominates whereas with continuous infusion therapy gastrointestinal toxicity may be more limiting. For this reason, an infusion interval of 15 minutes has been decided for this study. Fluorouracil has been infrequently associated with myocardial ischemic syndrome characterized by chest pain, ECG and isoenzyme changes. For this reason, patients with cardiomyopathy and impaired ventricular function (NYHA > II), cardiac arrhythmias influencing LVEF and requiring medication, and patients with a history of myocardial infarction or angina pectoris within the last 6 months, or arterial hypertension not being controlled by medication will be excluded from this study. Neurological symptoms, usually reversible, have been reported that include headaches, cerebellar ataxia and somnolence. Dermatological complaints are not uncommon and include dermatitis, hyperpigmentation, and skin atrophy.(437)

5.6.1.4 Epirubicin

Epirubicin is member of the anthracycline group of antitumor antibiotics. The anthracyclines are cell-cycle active and phase nonspecific but have pleiotropic actions upon the cell. Although they are classic DNA intercalating agents, their mechanism of cytotoxicity is likely related to interaction with the enzyme topoisomerase II with production of double-stranded DNA breaks. Other data suggest that the anthracyclines undergo one- and two-electron reductions generating intracellular free radicals, particularly the hydroxyl radical, which is highly cytotoxic.
Epirubicin is highly myelosuppressive. For this reason, only patients with adequate bone marrow reserve (neutrophils $\geq$ 1.5 x 10^9/l and platelets $\geq$ 100 x 10^9/l) will be included into the study. White cell and platelet count nadirs will occur 10 to 14 days after treatment. The anthracyclines cause gastrointestinal toxicity including acute nausea and vomiting and mucositis later. These agents are severe vesicants. Extravasations during infusion can lead to local tissue necrosis. In extreme cases skin grafting or even amputation may be required. For these reason, great caution as to the infusion sight should be given. The i.v. line has to be tested with saline infusions cautiously before administering epirubicin. Anthracyclines are cleared predominantly by liver metabolism. For this reason, SGOT, SGPT, Alkaline Phosphatase, Bilirubin, Albumin have to be within 1.5 fold of the reference laboratory's normal range for patients to be included into this study. Long-term administration of anthracyclines is limited by cumulative dose-dependent

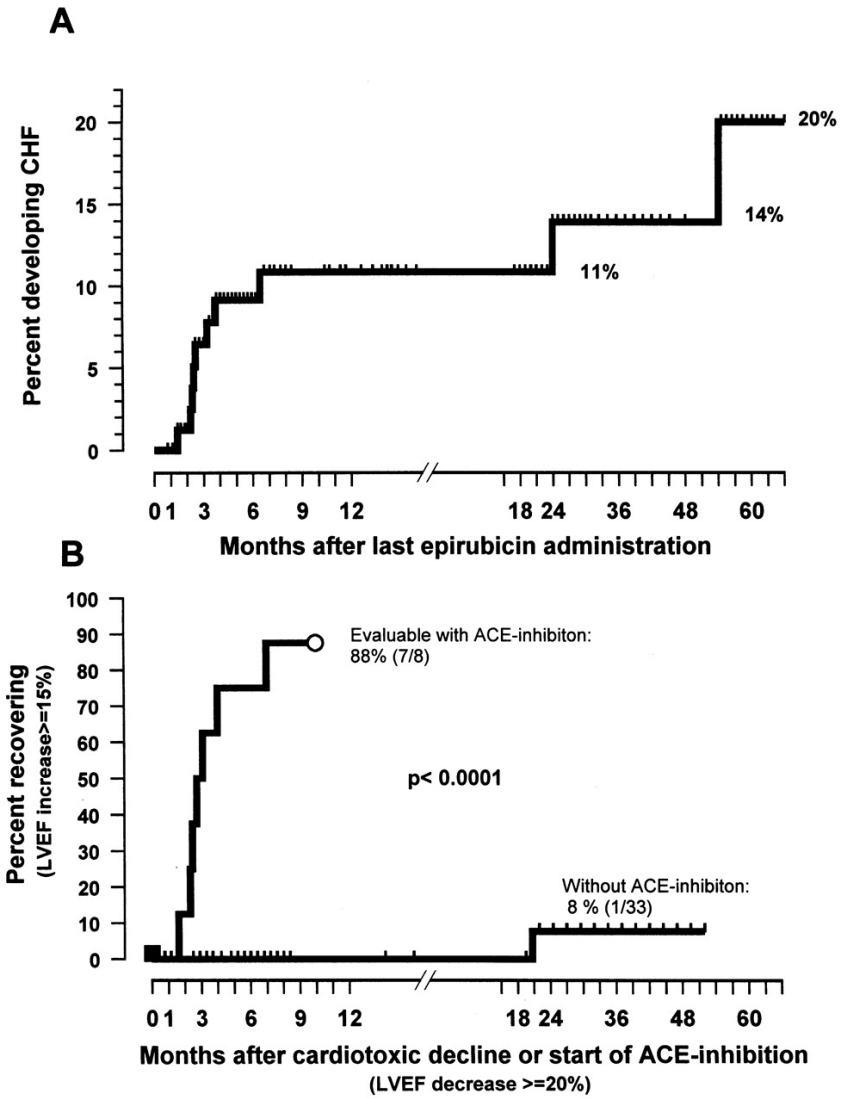
Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

cardiotoxicity. Irreversible cardiomyopathy with serious congestive heart failure is a significant risk in patients who have received doses in excess of 900 mg epirubicin/m^2 body surface area. The cumulative epirubicin dose will be 360 mg/m^2 body surface area in treatment Arm A and 720 mg/m^2 body surface area in the mainly anthracycline-based treatment Arm B. For this reason, great caution should be taken when anthracycline containing second line chemotherapies will be considered in these patients.(437)

Recent publications demonstrate that the incidence of cardiomyopathy increases significantly within the first 6 months of the last application of epirubicin.(438;439) A common property of cardiac toxicity associated with cardiac matrix alterations, including anthracycline cardiotoxicity, is the salutary effect of prolonged ACE inhibition. Without ACE inhibition the prognosis of anthracycline-induced CHF is grave , resembling the general prognosis of CHF and idiopathic cardiomyopathy with a mortality rate of about 50% within 2 years of diagnosis.(438;440;441) In a current prospective study with ACE inhibition only 1 of 10 patients with severe heart failure (NYHA class III–IV) died of CHF. The patients with a decreased cardiac function did not spontaneously recover during the observation period but function could only be reversed by ACE inhibition for several months. The investigators have successfully treated a total of more than 60 patients with severe CHF after anthracycline therapy with ACE inhibition, with a remarkably long-lasting recovery evaluated clinically and by LVEF determination.(438) This corresponds to trials with ACE inhibition documenting the necessity of ACE inhibitor therapy lasting years in heart failure,(442;443) and this should probably also be the case after anthracycline-induced CHF.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Figure: Risk of epirubicin-induced congestive heart failure (CHF) (A) and recovery after angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition (B)(438)



For the reasons mentioned above, LVEF monitoring by ultrasoundcardiography will be performed whenever cardiac symptoms occur, which justify this examination.

5.6.1.5 Gemcitabine

Gemcitabine [2'-deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride (beta isomer); dFdC] is a novel deoxycytidine analogue which was originally investigated for its antiviral effects but has since been developed as an anticancer therapy. It is a pro-drug and, once transported into the cell, must be phosphorylated by deoxycytidine kinase to an active form. Gemcitabine is phosphorylated intracellularly to difluorodeoxycytidine triphosphate, which terminates DNA-chain elongation and competitively inhibits DNA polymerase and ribonucleotide reductase. After i.v. administration, gemcitabine is rapidly distributed into total body water. The drug is deaminated in the plasma to inactive difluorodeoxyuridine; both gemcitabine and difluorodeoxyuridine are primarily renally eliminated.(444) Both gemcitabine diphosphate (dFdCTP) and gemcitabine

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

triphosphate (dFdCTP) inhibit processes required for DNA synthesis. Incorporation of dFdCTP into DNA is most likely the major mechanism by which gemcitabine causes cell death. After incorporation of gemcitabine nucleotide on the end of the elongating DNA strand, one more deoxynucleotide is added and thereafter, the DNA polymerases are unable to proceed. This action ("masked termination") apparently locks the drug into DNA as the proofreading enzymes are unable to remove gemcitabine from this position. Furthermore, the unique actions that gemcitabine metabolites exert on cellular regulatory processes serve to enhance the overall inhibitory activities on cell growth. This interaction is termed "self-potentiation" and is evidenced in very few other anticancer drugs.(445)

Gemcitabine monotherapy produced an objective tumor response in 18 to 26% of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and appears to have similar efficacy to cisplatin plus etoposide. Objective response rates ranging from 26 to 54% were recorded when gemcitabine was combined with cisplatin, and 1-year survival duration after such treatment ranged from 35 to 61%. Improvements in a range of NSCLC disease symptoms and/or in general performance status occurred in many patients who received gemcitabine, with or without cisplatin, in 3 clinical trials. Gemcitabine appears to be cost effective compared with best supportive care for NSCLC. In addition, direct costs associated with administration of gemcitabine monotherapy may be lower than those for some other NSCLC chemotherapy options, according to retrospective cost-minimisation analyses. The combination of gemcitabine plus cisplatin was associated with a lower cost per tumor response than cisplatin plus etoposide or cisplatin plus vinorelbine, according to a retrospective cost-effectiveness analysis. In a single comparative study in patients with advanced pancreatic cancer, gemcitabine was more effective than fluorouracil with respect to survival duration and general clinical status. It also showed modest antitumor and palliative efficacy in patients refractory to fluorouracil. Gemcitabine appears to be well tolerated, although further comparisons with other chemotherapy regimens are required.(446)

In breast cancer, as a single agent, gemcitabine yields response rates ranging from 14%-37% as first-line therapy for advanced breast cancer and 23%-42% as salvage therapy. However, these were small studies with large confidence intervals around all the indices of benefit including response rate, response duration, and time to disease progression. Gemcitabine is associated with higher response rates when used in combination with other agents.(54) The combination of gemcitabine and anthracyclines-containing double- and triple-drug combinations used to treat patients with early-stage and advanced breast cancer were promising, with good tolerability and overall response rates ranging from 33%-89% in advanced disease and up to 95% in the neoadjuvant treatment of early-stage disease.(56) Numerous phase II clinical studies have combined gemcitabine with other active agents such as the taxanes, vinorelbine, vindesine, cisplatin, 5-fluorouracil, as well as anthracyclines across various regimens and conditions of pretreatment. Most of these two-drug combinations have consistently demonstrated higher efficacy than either single agent, particularly in pretreated patients. Even higher efficacy has been obtained with triple-drug regimens including gemcitabine, anthracyclines (epirubicin or doxorubicin), and paclitaxel; these regimens have yielded overall response rates of 58-92% as first-line treatment.(55)

In an early review, the toxicity profile of gemcitabine was analyzed in a large group of patients (up to 790) from pivotal phase II studies, in which the drug was given intravenously as a 30 min infusion, in a schedule once a week for 3 weeks followed

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

by a week of rest. The safety profile of gemcitabine is unusually mild for such an active agent in solid tumors. Haematological toxicity is mild and short-lived with modest WHO grades 3 and 4 for haemoglobin (6.4% and 0.9% of patients), leukocytes (8.1% and 0.5%), neutrophils (18.7% and 5.7%) and platelets (6.4% and 0.9%). The incidence of grade 3 and 4 infection associated with this level of myelosuppression was low (0.9% and 0.2%). Transaminase elevations occurred frequently, but they were usually mild, and rarely dose limiting. Mild proteinuria and haematuria were seen but were rarely clinically significant. There was no evidence of cumulative hepatic or renal toxicity. Nausea and vomiting was mild, rarely dose limiting, and generally well controlled with standard antiemetics. Flu-like symptoms were experienced in a small proportion of patients but were of short duration. Where oedema/peripheral oedema was experienced there was no evidence of any association with cardiac, hepatic or renal failure. Hair loss was rare, with WHO grade 3 alopecia reported in 0.5% of patients. There was no grade 4 alopecia. Furthermore, gemcitabine displayed minimal toxicity in elderly patients, and the side-effect profile does not seem to be affected by patient age. The adverse events typically experienced with cytotoxic agents, namely myelosuppression, nausea and vomiting and alopecia, are not seen to such a degree with gemcitabine, and this nonoverlapping toxicity profile suggests that gemcitabine is a promising agent for incorporation into combination chemotherapy regimens.(447)

5.6.1.6 Tamoxifen

Tamoxifen, a first generation selective estrogen receptor modulator, has been studied most extensively. It can be employed both as an adjuvant in estrogen receptor positive women and as palliative therapy for metastatic disease to the estrogen receptor and appears to function as a weak agonist/antagonist. The cellular actions of tamoxifen are not completely understood, but it appears that the drug's antiproliferative effects are mediated primarily by inhibition of the activities of estrogen through binding to estrogen receptors. It has a long plasma half-life and requires 4 weeks or longer to achieve steady-state levels. Tamoxifen can cause amenorrhea, hot flashes, and occasionally nausea and vomiting. It has been reported to modestly increase the risk of thromboembolic phenomenon. The risk for endometrial cancer among women with breast cancer might increase following use of tamoxifen, recently classified as a carcinogen of the human endometrium. However, this risk is small and, by far, outweight by the antitumoral effects of tamoxifen.(448;449) Changes in serum lipid profiles also have been noted.(437)

5.6.1.7 Letrozole

Aromatase inhibitors inhibit several enzymes responsible for the conversion of androgens to estrogens in the peripheral tissues. There are two types of aromatase inhibitors, irreversible steroidal activators and reversible nonsteroidal imidazole-based inhibitors. Although both types interfere with the final step in estrogen biosynthesis, they do so by different mechanisms. Steroidal agents, such as exemestane,have an androgen structure and compete with the natural aromatase substrate androstenedione; they bind irreversibly to the catalytic site of aromatase causing loss of enzyme activity, and more aromatase enzyme must be produced before estrogen biosynthesis can resume. Therefore, steroidal agents are often referred to as suicide inhibitors.(450)

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Letrozole is an oral, active highly selective, non-steroidal inhibitor of the aromatase enzyme system. It blocks the aromatase enzyme, consequently lowering estrogen levels and thereby depriving the tumor of its growth stimulus. Letrozole effectively inhibits the conversion of androgens to estrogens in both *in vitro* and *in vivo*.[7]

In vivo, in female rats, the aromatase inhibition manifests itself in a reduction in uterine weight, an increase in body weight, a decrease in serum estradiol concentration, and an increase in plasma LH concentration. The ED_{50} values for some of these effects lie in the range of 0.001 to 0.03 mg/kg with maximal endocrine and anti-tumor efficacy in the dose range of 0.3 to 1.0 mg/kg.[8]

Letrozole has been shown to be 150-200 times more potent than the first generation aromatase inhibitor Aminoglutethimide (AG) *in vitro* and more than 10.000 times as potent as AG in inhibiting aromatase *in vivo*.[7] The high potency of Letrozole is not accompanied by any significant effect on adrenal steroidogenesis *in vitro* or *in vivo* over its maximally effective dose range.[8] Inhibition of adrenal steroidogenesis resulting in adrenal hypertrophy does occur with therapeutic doses of AG. The high potency and selectivity of Letrozole explains its pharmacological profile and high therapeutic index.

Three large randomized controlled multinational trials were conducted in postmenopausal women with advanced breast cancer who had progressed despite anti-estrogen therapy (AR/BC2, AR/BC3, and study 02). These studies demonstrated that Letrozole was statistically superior to Megestrolacetate in tumor response (study AR/BC2), superior to Megestrolacetate and AG in TTP (all 3 studies) and superior to Megestrolacetate and Aminoglutethimide in TTF (studies AR/BC2 and AR/BC3). Both doses of Letrozole (0.5 and 2.5mg) were at least as active as Megestrolacetate in study 02, with the lower dose showing superiority to Megestrolacetate in TTP and TTF.

Comparisons of Letrozole with Tamoxifen include study 025 in the first line treatment of hormone dependent Breast Cancer and study 024 in the neoadjuvant setting.

The largest study to date conducted with a selective aromatase inhibitor, as the first-line treatment of advanced breast cancer was study 025.[24] This multi-center phase III trial randomly assigned 916 patients with hormone receptor-positive or unknown tumors to treatment with either Letrozole 2.5 mg (n = 458) or Tamoxifen 20 mg (n = 458) daily until disease progression. Results showed Letrozole to be more effective than the established first-line hormonal treatment, Tamoxifen, in the therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women. Letrozole was significantly superior in the primary endpoint, TTP, and the secondary endpoints TTF, overall objective tumor response and clinical benefit rate. TTP overall was longer for Letrozole (median 9.4 months) than for Tamoxifen (median 6.0 months), which offers a significant clinical advantage to these patients over existing therapies.

In study 024 337 postmenopausal women with ER and/or PgR positive primary untreated breast cancer were randomLy assigned daily treatment with either Letrozole 2.5 mg or Tamoxifen 20 mg for 4 months[25]. The primary endpoint was to compare overall objective response (CR+PR) determined by clinical palpation. Secondary endpoints included overall objective response on ultrasound and mammography. The results have shown that overall objective response rate (clinical palpation) was statistically significantly superior in the Letrozole group, 55 % compared to Tamoxifen, 36 % ($P < 0.001$). Secondary endpoints of ultrasound

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

response were 35 % vs. 25 % (P = 0.042) and of mammographic response, 34 % vs. 16 % between the Letrozole and Tamoxifen groups respectively.

Most recently the first results of the primary core analysis of the BIG 1-98 study were published[30]. Here Letrozole was investigated in the early adjuvant setting in comparison to Tamoxifen. Postmenopausal patients with hormone receptor positive primary breast cancer were randomized after complete surgery to receive Letrozole or Tamoxifen for 5 years. Two additional study arms explore the sequences Tamoxifen for 2 years followed by Letrozole vs. Letrozole for 2 years followed by Tamoxifen. The first analysis of the study compares the efficacy and safety of the monotherapy arms, e.g. Letrozole alone for 5 years versus Tamoxifen alone for 5 years. The results show, that Letrozole decreased the risk of recurrence significantly compared to Tamoxifen (HR = 0.81, p = 0.003). Also for patients with increased risk of recurrence (patients with nodal involvement and after adjuvant chemotherapy) Letrozole reduced the risk of recurrence by 29% in both patient groups compared to Tamoxifen (HR = 0.79). Specifically, Letrozole reduced the risk of distant metastases, an accepted proxy for survival, by 27% (HR = 0.73, p=0.0012). Cardiovascular events, in particular hypercholesterolemia and myocardial infarction, occurred significantly more often with Letrozole than with Tamoxifen. These events are currently investigated.

The MA-17 trial, which randomized patients to Letrozole or placebo after 5 years of Tamoxifen, was recently closed after a significant benefit in favor of the aromatase inhibitor[17]. At final analysis a significant 4.9% difference in estimated 4-year disease-free survival was seen after a total of 247 events. The benefit in favor of Letrozole was seen regardless of axillary nodal status. The final analysis revealed also a survival benefit in nodal positive patients of 39%. In MA17 Letrozole not only proved to be highly effective in prolonging the DFS even after 5 years pretreatment with Tamoxifen, this efficacy was paralleled by a safety profile comparable to Placebo with no increase of infarction risk under Letrozole and a small increase in self reported osteoporosis. In general Letrozole was safe and well tolerated. The percentage of patients with serious adverse events was almost identical in both arms. Thromboembolic events and endometrial hyperplasia occurred significantly more often with placebo than with Letrozole.

Taken together, the results and facts summarized here led to the approval of Letrozole for the extended adjuvant treatment of hormone dependent early breast cancer in postmenopausal women who have received prior standard adjuvant Tamoxifen therapy for 5 years, for the 1st-line treatment in postmenopausal women with hormone-dependent advanced breast cancer and for the treatment of advanced breast cancer in women with natural or artificially induced postmenopausal status after relapse or disease progression, who have previously been treated with antiestrogens. Furthermore the International Concensus Conference on the optimal therapy of early breast cancer 2005 in St. Gallen recommended updating their guidelines to consider using an aromatase inhibitor such as Letrozole as part of the adjuvant therapy for postmenopausal women with breast cancer. The panel specifically suggested updating the guideline to reflect that Letrozole is a viable option after 5 years of Tamoxifen therapy (extended adjuvant) in early breast cancer patients. Also the 2003 American Society of Clinical Oncology Technology assessment on adjuvant use of aromatase inhibitors was updated taking into account the adjuvant data on Letrozole. Aromatase inhibitors are appropriate as initial

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

treatment for women with contraindications to Tamoxifen. For all postmenopausal women, treatment options include 5 years of aromatase inhibitors treatment or sequential therapy consisting of Tamoxifen (for either 2 to 3 years or 5 years) followed by aromatase inhibitors for 2 to 3, to 5 years. Patients intolerant of aromatase inhibitors should receive Tamoxifen.

5.6.1.8 Goserelin

Goserelin is a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist. Continuous pituitary stimulation by GnRH, normally under pulsatile control, leads to an eventual downregulation of LH and FSH secretion with subsequent diminution of androgen levels. During the first weeks of therapy an initial LH and FSH release may occur. Goserelin lowers serum estradiol to postmenopausal levels. Goserelin is well tolerated both locally and systemically. It produced effective castration and the objective response rates and duration of remission are at least comparable to those seen following oophorectomy; however, the side effects are less. The use of depot goserelin avoids the psychological trauma and operative morbidity of the irreversible operative castration.(451) Amenorrhea and hot flashes (75 %) are common adverse effects of goserelin therapy. Peripheral edema with worsening congestive heart failure have been described.(452),(437)

5.6.1.9. Trastuzumab

As Trastuzumab is a monoclonal antibody against the HER2-receptor, it`s an important agent in targeted therapy of HER2 positive patients. Trastuzumab is given every 3 weeks with a loading dose of 8 mg/kg body weight and a maintenance dose of 6 mg /kG body weight. The dose has to be recalculated at each cycle according to the patients body weight. The total treatment duration is one year following adjuvant chemotherapy. Since Trastuzumab can cause anaphylactic reactions, patients should be observed for at least six hours after the start of the first dose of Trastuzumab and for at least two hours during the following infusions. According to the current guidelines, a cardiac ultrasound examination with measurement of LVEF should be performed before the first application of Trastuzumab and regulary during treatment (see schedule for necessary examinations).

5.6.2 Toxicity, Dosage Selection and Interval Modification

5.6.2.1 Hematological Toxicity

Hematological toxicities will be graded according to the Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute (CTC, Version 3.0) as depicted in the relevant section of this protocol.

The WBC (white blood count) must be $\geq$ 3.0 x 10^9/l and the platelet count $\geq$ 100 x 10^9/l prior to the beginning of the treatment. In case of required delay, the patient should have blood count checked at least twice per week and retreated as soon as sufficient recovery has been achieved.

Primary prophylactic application of G-CSF is no more recommended for the regimens in this trial today.(453) However, in order to achieve sufficient dose intensity and to prevent infections, G-CSF (Granocyte®) should be applied as secondary prophylaxis

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

in the following cases:

- Febrile neutropenia (i.e. temperature >38.5 °C, ANC < 0.5 x 10^9/l, requiring hospitalization and intravenous antibiotics)
- neutropenia (ANC < 0.5 x 10^9/l) for more than 5 days
- severe neutropenia (ANC < 0.1 x 10^9/l)
- prolongation of the time interval due to insufficient leucocytes or neutrophils

G-CSF as secondary prophylaxis should be given in all the following courses on **day 5 – 10**, with no application on day 8 in patients with gemcitabine medication, or until leucocytes have reached 5.0 x 10^9/l after crossing the nadir.

Concerning the application of G-CSF, please see also the relevant section at 5.11.1 (page 101)

In case of the following hematological toxicities despite secondary prophylactic application of G-CSF, doses will be reduced successively by one dose level in case of

- ANC < 0.5 x 10^9/l for more than 5 days
- Febrile neutropenia (i.e. temperature >38.5 °C, ANC < 0.5 x 10^9/l, requiring hospitalization and intravenous antibiotics)
- Thrombocytopenia grade 4
- Prolongation of the time interval due to insufficient leucocytes or neutrophils and/or platelets

5.6.2.2 Non-hematological Toxicity

Non-hematologic toxicities will be graded according to the Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute (CTC, Version 3.0) as depicted in the relevant section of this protocol.
Patients with a grade 0-2 toxicity other than a hematologic toxicity will receive the full dose of therapy on time.
Neurological toxicity: NCI-grade 2: dose reduction 1 level
NCI-grade >2: removal from study
Gastrointestinal toxicity: *Mucositis:*
NCI-grade 3: dose reduction 1 level and treatment according to recommendations in section 8.1.6
Mucositis or vomiting:
NCI-grade 4: removal from study and treatment according to recommendations in section 8.1.6

Hepatic toxicity (under treatment with Docetaxel):
Elevated liver enzymes /ALT, AST) > 1,5 x UNL **or** alkaline phosphatase > 2,5 x UNL: dose reduction 1 level
Bilirubin > 1 x UNL **or** elevated liver enzymes > 3,5 x UNL **or** alk. Phosphatase > 6 x UNL : removal from study
Cardiac toxicity: AV-bockage 1st grade, asymptomatic bradycardia, isolated asymptomatic ventricular extrasystoles: treatment continuation under cardiac monitoring
Arrythmias requiring treatment, AV-blockage 2nd or 3rd grade, reduction of LVEF of >20%/or >10% and below the clinic's normal range: removal from study

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Pulmonary Toxicity (in special respect to Gemcitabine):
If pneumonitis grade 2 or higher develops in a given cycle and is related to gemcitabine, gemcitabine should be promptly discontinued and the patient should be removed from protocol treatment. Treatment with corticosteroids should be given according to established guidelines.

For patients who develop other grade 3 non-hematologic toxicity, the decision to have their treatment reduced to 75 % or withheld will depend on the course that is medically most sound in the judgment of the investigator.
Patients who develop a grade 4 non-hematologic toxicity or treatment recistent uncontrolled diabetes mellitus that is judged to be life-threatening will be removed from the study.
For subsequent cycles, doses will be reduced successively by one dose level in case of the above mentioned toxicities.

A patient will be discontinued from the study if the beginning of a given cycle has to be postponed due to toxicity for more than 2 weeks, unless approved by the study coordinator group. In this case, the dose will be reduced by one dose level.

5.6.2.3 Dosage Adjustments

5.6.2.3.1 Dosage Adjustment Levels

The following dosage adjustment levels will be considered:

Dose Level	**0**	**-1**	**-2**
Fluorouracil	500 mg/m²	400 mg/m²	300 mg/m²
Epirubicin	100 mg/m²	80 mg/m²	60 mg/m²
Cyclophosphamide	500 mg/m²	400 mg/m²	300 mg/m²
Docetaxel (Arm A)	75 mg/m²	60 mg/m²	45 mg/m²
Docetaxel (Arm B)	100 mg/m²	80 mg/m²	60 mg/m²
Gemcitabine (each day)	1000 mg/m²	800 mg/m²	600 mg/m²

Further dose reductions would result in an ineffective therapy. Therefore, patients requiring further dose reductions have to be discontinued from the study.

5.6.2.4 Interval Modification

The cytostatic treatment of a patient can be postponed for up to 2 weeks if she has not recovered from hematological and/or non-hematological toxicity at the beginning of a cycle (day 1).
The following items must be fulfilled:

- neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9$/l or leucocytes $\geq 3.0 \times 10^9$/l
- platelets $\geq 100 \times 10^9$/l

The treatment will be restarted immediately after recovery.
A patient will be discontinued from the study if the beginning of a given cycle has to be postponed due to toxicity for more than 2 weeks, unless approved by the study coordinators.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

In this case, the dose will be reduced by one dose level.
In case these requirements are not achieved, frequent laboratory controls are recommended as well as interval prolongation for up to 1 week (no application of G-CSF immediately before chemotherapy!).
If the application of gemcitabine on day 8 has to be postponed for less than one week, the next cycle of chemotherapy is given as scheduled. If day 8 is postponed for more than one week, the next cycle will be postponed accordingly.

5.7 Endocrine Therapy

Postmenopausal patients with positive hormone receptor status (≥ 10 % positively stained cells for estrogen and/or progesterone) of the primary tumor will be treated subsequently with letrozole (Femara®) 2,5 mg p.o. for 5 years, premenopausal patients will receive Tamoxifen treatment for 5 years after the end of chemotherapy. In addition to tamoxifen, all patients with positive hormone receptor status of the primary tumor and under the age of 40 or restart of menstrual bleeding within 6 months after the completion of cytostatic treatment or with premenopausal hormone levels as defined below will receive **goserelin** (Zoladex®) 3.6 mg subcutaneously every 4 weeks over a period of 2 years.(2;3) Premenopausal endocrine status will be assumed, if the following serum levelsare met: LH < 20 mIE/ml, FSH < 20 mIE/ml and E_2 > 20 pg/ml. Endocrine therapy will start after the end of chemotherapy. Ovarian protection with an GnRH-agent during chemotherapy in hormone receptor negative patients within the ZORO-Study will be allowed.

5.8 Radiotherapy

All patients with breast conserving therapy or at least 4 axillary lymph node metastases will receive adjuvant **radiotherapy** following the completion of the systemic cytotoxic treatment. If necessary to meet patients' needs or for logistic reasons, the radiotherapy may also be administered intermittently following the completion of 50 % of the cytotoxic treatment.

The optimal ***sequencing*** of chemotherapy and adjuvant radiotherapy cannot be determined from available evidence in literature. The expert consensus of the ASCO 2001 Panel(203) was that chemotherapy should be started soon after surgery, and hence the start of chemotherapy should not be delayed until after adjuvant radiotherapy. However, in cases in which prolonged chemotherapy regimens are used, the panel could not reach consensus on whether it was better to use a "sandwich" approach or deliver all chemotherapy before adjuvant radiotherapy or to give concurrent chemoradiotherapy. There are few data defining the optimal sequencing of chemotherapy and adjuvant radiotherapy. The interval between surgery and the start of radiotherapy may affect the risk of local recurrence. At the University of Washington in Seattle, the 8-year actuarial risk of local recurrence among 19 patients beginning radiotherapy within 6 months of initial diagnosis was 5%, compared with 23% among 35 patients beginning radiotherapy more than 6 months after diagnosis.(204) On the other hand, delaying chemotherapy in favor of irradiation might increase the risk of distant failure.In a trial of the sequencing of chemotherapy and radiotherapy in patients treated with breast-conserving therapy at the Joint Center for Radiation Therapy (JCRT) and affiliated institutions, freedom

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

from distant failure and overall survival rates were higher in patients randomized to receive chemotherapy before radiotherapy, rather than radiotherapy followed by chemotherapy.(205)

Therefore, it will be allowed to give the adjuvant therapeutic irradiation after completing of half of the cytostatic treatment (3 cycles of chemotherapy, *'sandwich therapy*'), or after the full completion of the chemotherapy. In case of sandwich therapy, the chemotherapy will have to be halted for the duration of the intermittent radiotherapy. The subsequent cytostatic treatment will have to commence no later than 14 days after the completion of the radiotherapy. It will be required to obide to the initial commitment for the timing of radiotherapy in each patient.
The ***chest wall*** is the site at greatest risk of recurrence in patients undergoing mastectomy. Irradiation of the chest wall not only reduces the risk for local recurrence significantly, but also improves the overall survival significantly in patients with locoregionally advanced disease(206) In accordance to the interdisciplinary German S3-guideline for diagnostics and therapy of breast cancer, adjuvant radiotherapy after mastectomy is recommended in the following situations:

In all cases if at least of the following factors is present:

- T3/T4 (LOE 2a, Recommendation grade A)
- R1-/R2-Resection (LOE 2a, Recommendation grade A)
- pN+(> 3 involved axillary lymph nodes) (LOE 1a, Recommendation grade A)
- in cases of 1-3 involved axillary lymph nodes if additional risk factors are present. (additional risk factors are: lymphangiosis carcinomatosis, vessel involvement, multicentric growth, involvement of the pectoralis fascia, safety margin <5mm)

Radiotherapy will be performed with high energy photons using tangential opposition beams. Telecobalt irradiation will be permitted. The suggested single dose will be 1.8 Gy (five times a week). The cumulative absorbed dose will be 50.4 Gy.

Supraclavicular nodal failures are more common in unirradiated patients with four or more positive axillary nodes. In one series, supraclavicular nodal failure appeared in 17% of unirradiated or inadequately irradiated patients (17 of 102), compared with 2% of 56 irradiated patients.(207) In another series, the risk of supraclavicular failure was 13% (6 of 46) among unirradiated patients with four or more positive nodes, compared with 4% (2 of 52) for those irradiated.(208) The appropriateness of giving supraclavicular nodal irradiation was discussed extensively by the expert consensus of the ASCO 2001 Panel,(209) and two trials (oneconducted by the European Organization for Research and Treatment of Cancer, the other by the National Cancer Institute of Canada) are currently open in which patients are randomized to receive or not receive both supraclavicular and internal mammary nodal irradiation. These may someday help settle this contentious issue, but at present there are clearly substantial differences of opinion on this subject within the radiation oncology community, as well as among the panel members. Therefore, based on these considerations of morbidity and the substantial observed incidence of clinical supraclavicular failure in patients with four or more positive axillary nodes, the panel suggests that a supraclavicular field should be irradiated in all such patients. In this study, this recommendation is followed, and irradiatin of the infra-/supraclavicular lymphnode area will be required **for all patients with at least 4 axillary lymph node**

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

metastases. The suggested single dose will be 1.8 Gy (five times a week). The cumulative absorbed dose will be 50.4 Gy.

Radiotherapy following breast conserving therapy will comprise the irradiation of the breast, using tangential opposition beams. The suggested single dose will be 1.8 Gy (five times a week). The cumulative absorbed dose will be 50.4 Gy.

There is insufficient evidence to assume that patients might benefit from ***axillary*** irradiation. In a series from Lund, Sweden, no axillary failures were seen among either 46 unirradiated or 52 irradiated patients with four or more positive nodes.(208) In a small series of patients who underwent high-dose chemotherapy after complete dissection which revealed 10 or more positive nodes, there was no difference in axillary failure rates whether a supraclavicular field or full axillary field was treated.(210) Therefore, the expert consensus of the ASCO 2001 Panel(211) suggests that axillary radiotherapy not be given routinely to patients undergoing complete or level I/II axillary dissection. Following this suggestion, irradiation of the axillary lymph nodes will not be permitted in this study, unless for known residual disease in the axilla.
There is insufficient evidence to make recommendations on whether ***internal mammary*** nodal irradiation should or should not be used in this study. One of the

most controversial issues regarding adjuvant radiotherapy in breast cancer is the treatment of the internal mammary nodes. In older studies, the incidence of internal mammary node metastases was approximately 10% in patients with a negative axillary dissection and 20% to 50% in patients with a positive dissection.(212;213) More recent studies tend to show lower risks of involvement.(214;215) However, clinical recurrence in internal mammary nodes in patients with positive axillary nodes is rare in most series, even when radiotherapy is not given.(216;217) A few randomized trials have focussed on whether internal mammary nodal treatment improves patient outcome. Two trials showed no improvement in survival in patients who underwent internal mammary node dissection in addition to standard radical mastectomy.(218-220) In early 1996, the European Organization for Research and Treatment of Cancer began a trial (protocol 22922/10925) of the value of internal mammary and medial supraclavicular chain irradiation for similarly selected patients undergoing either breast-conserving surgery or mastectomy, with an accrual goal of more than 4,000 patients. A similar trial began in Canada in 2000 (open only topatients undergoing breast-conserving surgery). In accordance to the interdisciplinary German S3-guideline for diagnostics and therapy of breast cancer, internal mammary nodal irradiation should not be used, unless for known disease in internal mammary lymph nodes
Currently, there is also no sufficient data supporting the assumption that a ***boost*** dosis to the area of the primary tumor in the conservative treatment of breast cancer improves the overall survival in these patients. In a large series on 1,024 women with early breast carcinoma (< or = 3 cm in diameter), at 5 years, 10 patients of 521 who had received the boost (Kaplan-Meier estimate of local relapse rate, 3.6%) and 20 of 503 who had received no further treatment (Kaplan-Meier estimate of local relapse rate, 4.5%) had developed a local recurrence (P = .044). After adjustment for the main prognostic variables, the relative risk was still significantly lower for the boost group (0.3; range, 0.12 to 0.95). However, no differences in overall survival were reported between the two study arms.(221) Following a study on 199 patients after breast conserving surgery, Galinsky et al. conclude that a boost to the primary site is

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

unnecessary if the margins of resection are negative.(222) The EORTC (trial 22881/10882) randomized 5318 breast cancer patients after breast conserving surgery (R0) to receive whole breast radiotherapy or whole breast radiotherapy followed by a 16 Gy boost (8 fractions) to the tumor bed (Bartelink et al J Clin Oncol. 2007;25(22):3259-65). The updated results (Antonini et al. Radiother Oncol. 2007; 82(3):265-71) showed that the relative risk to develop an in breast recurrence is reduced by 45%. The relative benefit was observed in all age groups, however the absolute benefit relatively small in patient older than 60 years. In accordance to the interdisciplinary German S3-guideline for diagnostics and therapy of breast cancer, a boost of 10-16 Gy (5-8 daily fractions) is recommended for all patients up to 60 years. In older patients, a boost should be considered in poorly differentiated tumors (G3/G4) and in larger tumors (>2 cm). In case of R1-resections, a boost is indicated irrespective the age.

Intraoperative radiotherapy may be used, if the patient is treated within one of the international GCP-conform study protocols (e.g. TARGIT, ELLIOT).

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

5.9 Randomization

After surgery, leading to R_0 resection of the invasive and intraductal components of the primary tumor, all patients will be randomized to one of the following treatments:

Randomization

A: 3 cycles of 5-Fluorouracil 500 mg/m² i.v. body surface area and Epirubicin 100 mg/m² i.v. and Cyclophosphamide 500 mg/m² i.v., (FEC100), each administered on day 1, repeated on day 22, subsequently followed by 3 cycles of Docetaxel 75 mg/m² body surface area i.v. (D), and Gemcitabine 1000 mg/m² i.v. (30 min infusion) (G), administered on day 1, followed by Gemcitabine 1000 mg/m² i.v. (30 min infusion) on day 8, repeated on day 22

B: 3 cycles of 5-Fluorouracil 500 mg/m² i.v. body surface area and Epirubicin 100 mg/m² i.v. and Cyclophosphamide 500 mg/m² i.v., (FEC100), each administered on day 1, repeated on day 22, subsequently followed by 3 cycles of Docetaxel 100 mg/m² body surface area i.v. (D), administered on day 1, repeated on day 22

Each patient's treatment modality will be unknown until the time of randomization.

Randomization will be stratified on the baseline prognostic variable of metastatic axillary lymph node involvement and the hormone receptor status of the primary tumor, histopathological grading, menopausal status, as described below.

For each factor the following **strata** will be formed:

- Metastatic axillary lymph node involvement:
  - No evidence of metastatic axillary lymph nodes or unknown axillary status
  - 1-3 metastatic axillary lymph nodes
  - 4-9 metastatic axillary lymph nodes vs.
  - ≥ 10 metastatic axillary lymph nodes
- Hormone receptor status (≥ 10 % positively stained cells for estrogen and/or progesterone) of the primary tumor:
  - negative vs.
  - positive
- Histopathological grading:
  - G1 vs.
  - G 2-3
- Menopausal status
  - Premenopausal
  - Postmenopausal

The randomization is performed by fax or electronically via Internet by the appointed CRO, as specified on the title pages of this protocol. The recruitment period for this study is planned for the duration of 5 years. Participating study centers will be obliged to enroll at least 5 patients per year.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

The patient numbering is performed by the CRO. Patient numbers have five digits. Consecutively numbering is done, starting with 001. The randomization lists are kept at the CRO.
In case of questions to the randomization procedure, please contact the CRO via the contact options outlined on the front pages of this protocol.
In case of clinical questions (e.g. inclusion / exclusion criteria), please contact the study office:

Onkologische Studienzentrale
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU
Campus Innenstadt, Maistraße 11, 80337 München
Phone: 089 - 5160- 4170 / - 4111
Fax: 089 - 5160 - 4715
eMail: success@med.uni-muenchen.de

5.10 Blinding

This is an open-label, randomized study not requiring blinding. Blinding in a randomized study involving different cytostatic regimen would not be feasible as of the circumstances of the treatment modality. Therefore the identity of the treatment will be known to the investigator and patient.

5.11 Concomitant Therapy

Full supportive care (for example transfusions or antibiotics) will be given and recorded on the case report form. An effective anti-emetic treatment is recommended (compare relevant section).
No other cytotoxic or other anti-neoplastic treatment other than specified in this protocol will be permitted while the patients are in the study. Any disease progression requiring other forms of specific anti-tumor therapy will be a cause for discontinuation in this study.

5.11.1 G-CSF

Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) is a haematopoietic growth factor suitable for the prophylaxis and therapy of serious cytopenia associated with cytostatic therapy.(470) Following the application of G-CSF, an increase especially in neutrophil granulocytes after 6-12 hours can be observed. This effect is mainly achieved by emptying the pools of granulocytes in the bone marrow and by a prolongation of the life cycle of granulocytes. Granulocytes in the peripheral blood, which had been stimulated by G-CSF usually have a normal or higher cellular function. A significant effect on the erythropoesis or the thrombopoesis has not been proven. The expected side effects of G-CSF application include feelings of general sickness, muscle and joint pain, fever, minor increase of liver enzymes and exanthema in the area of injection. The above mentioned symptoms are usually easily cured through a therapy using Paracetamol.

The use of G-CSF in non-neutropaenic infection is based on three possible mechanisms of action:

(1) enhanced chemotaxis, superoxide production and killing activity

(2) immunomodulation of the cytokine response in sepsis
(3) a possible increase in intracellular uptake of antibiotics

Two granulocyte colony stimulating factors (G-CSFs) are available for clinical use in Europe: filgrastim (Neupogen®) and lenograstim (Granocyte®). The purpose of this literature review is to study how they differ, the clinical implications of these differences (especially in terms of efficacy) and the economic impact of these differences. From a chemical point of view the two molecules are not identical (471-474). Their amino acid sequence is different and one is glycosylated, whereas the other is not. The important question to ask is what these structural differences mean for the patient. It appears that glycosylation has important consequences in terms of efficacy. Several recent comparative studies, both in vitro and in vivo, in animals and in humans, reinforce this idea which was often shared intuitively by physicians. In economical terms, in hospitals where the exact dosages are used (150 µg/m^2 or 19.2 million units (MU)/m^2 for Granocyte, and 5 µg/kg or 0.5 MU/kg for Neupogen), the choice of G-CSF must be made according to the daily cost of treatment which, for an average patient, means comparing the price of 325 µg of Neupogen and of 255 µg of Granocyte.

The G-CSF used in this study will be Lenograstim **(Granocyte®)** All the study results point in the same direction, demonstrating the significance of glycosylation as much in terms of efficacy as of quality of response.(475) The results observed in vitro (which generally speaking must be considered with caution) confirm and, in part, explain the differences in efficacy observed in humans. It should be noted that the international studies published, which all support Granocyte, compare the two products in a therapeutic situation, and on criteria which are easily measurable and very standardized, and do not take into consideration criteria such as the duration of hospital stay, the incidence of neutropenia or the consumption of antibiotics.

5.11.2 Oral antibiotic prophylaxis

As there is an expected high rate of neutropenia grade 3 and 4 in both arms, the application of oral prophylactic antibiotics should be considered. The reported toxicity of the control arm (PACS 01) includes febrile neutropenia in 4.6% of the patients.(50)
However, the position of the use of oral antibiotic prophylaxis in myelotoxic chemotherapy regimen remains undefined. There is no general recommendation and the risk of antibiotic resistance should be seriously taken into consideration. Thus, the decision whether to apply such prophylaxis is given to the discretion of the investigator.
We therefore only recommend oral prophylactic antibiotics if the patient's neutrophile granulocytes are < 0,5 x 10^9/l, with or without application of G-CSF. Possible antibiotic drug in this setting is ciprofloxacin (Ciprobay®) 500 mg p.o. twice a day, respectively.

If the patient develops fever, especially around the expected nadir of the neutrophile granulocytes, hospitalization and application of intravenous antibiotics are absolutely necessary! No oral antibiotic treatment may be started in febrile neutropenia.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

5.11.3 5-HT$_3$-Receptorantagonists and Glucocorticoids

Little more than a decade ago, chemotherapy induced emesis was considered the most negative, unwanted side effect of cytostatic therapy, reducing substantially the quality of life of the patients. Exhausting episodes of emesis were often a limiting factor in the promise of the therapeutic success. Because of the use of highly emetogeneous chemotherapeutic agents, special attention should be paid to the antiemetic therapy in this study.
5-HT3-receptorantagonists, as opposed to the conventional antiemetica (e.g. Metoclopramid), are superior both in their efficacy as well as in their spectrum of adverse effects. Since the successful separation of 5-HT3-receptorantagonists from other serotoninreceptorantagonists at the end of the 1970's, three of 5-HT3-receptorantagonists have been registered in Germany. The clinical efficacy of 5-HT3-receptorantagonists is achieved by the mutual blockage of the peripheral and central serotoninreceptors. A further advantage of using 5-HT3-receptorantagonists in contrast to conventional antiemetica is the lack of tachyphylaxia. One can expect a decrease in the total control of emesis during several treatment cycles, but still far less than with Metoclopramid.(476)

In this study, the antiemetic agent is intravenously given 30 min. before the application of the initial cytostatic agent in order to guarantee maximal blockage of the receptors. Further applications (p.o. or i.v.) follow over the first days after chemotherapy, as long as needed.
Several studies have proven a significant increase in the tolerance of cytostatic agents and in the antiemetic efficacy of 5-HT3-receptorantagonists, when combined with glucocorticoides.(478;479) Therefore 8 mg Fortecortin® i.v. (active ingredient: Dexamethason) should be applied before the cytostatic application as well as 8 mg of Fortecortin® p.o. twice a day during the following 2-3 days, if needed. However, the immunosuppressive effect of glucosteroids should be considered.

5.11.4 Premedication with Docetaxel

In order to prevent nausea/vomiting and especially to reduce the docetaxel related tendence to develop fluid retention, the following dexamethason application scheme should be followed:

Day before chemotherapy:	Dexamethason (Fortecortin, e.g.) 8 mg p.o. twice a day
Day of chemotherapy:	Dexamethason 8 mg i.v. 30 min. before chemotherapy
	Dexamethason 8 mg p.o. at night
Day after chemotherapy:	Dexamethason (Fortecortin, e.g.) 8 mg p.o. twice a day

5.12 Efficacy and Safety Evaluations

5.12.1 Efficacy

Examinations during the study

No more than 2 weeks before enrolling into the study, the disease status of each patient will be assessed with the following procedures:

- Medical history and physical examination, including measurements of height and weight.
- Evaluation of performance status (ECOG scale).
- Quality of Life (Qol) questionnaires EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 completed

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

by the patient, not to be repeated before the first cycle of therapy.
- Electrocardiography (ECG)
- LVEF
- Laboratory tests:
  1. Hemoglobin, WBC, platelets and neutrophils (differencial blood count)
  2. Bilirubin, liver enzymes (GOT,GPT), gamma-GT, AP, creatinine, potassium, sodium, PTT, INR, albumine and protein.
  3. Pregnancy test in premenopausal women
  4. Blood-Sample for translational research program

No more than 5 weeks before enrolling into the study, each patient will be assessed by the following radiological tests:
- Chest x-ray (two dimensional)
- Whole body bone scan
- Ultrasound of the liver

At the stated intervals during the study, efficacy will be examined in each patient by the following evaluations:
- *1- 2 x per week (whole duration of chemotherapy):*
  – white blood count (differential blood count)
- *Before every therapy cycle*:
  – Limited medical history and physical examination, including toxicity assessment.
  – Weight measurements.
  – Clinical laboratory tests mentioned in points 1-2 above (exclusive PTT, INR, albumine and protein, if not clinically relevant)
  – Type and number of units required for transfusions at every cycle
  – Toxicity rating using the NCI CTX scale
  – Performance status evaluation (ECOG scale)..
  – QoL EORTC QLQ-C30 and BR23 by the patient before first and fourth chemotherapy cycle is administered
- *4 weeks after the last application of chemotherapy*:
  – Clinical laboratory tests mentioned in points 1-2 above and pregnancy test in premenopausal women
  – QoL EORTC QLQ-C30 and BR23 by the patient
  – Limited medical history and physical examination, including toxicity assessment.
  – Evaluation of performance status (ECOG scale).
  – ECG
  – LVEF
  – Blood Sampling for the translational research program
  – Toxicity (NCI)
- *6 weeks after the end of radiotherapy:*
  – QoL EORTC QLQ-C30 and BR23 by the patient
  – Limited medical history and physical examination, including toxicity assessment.
  – Evaluation of performance status (ECOG scale).

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

- Tox (NCI)

- *Tri-monthly Follow-Ups:*
  - QoL EORTC QLQ-C30 and BR23 by the patient
  - Limited medical history and physical examination, including toxicity assessment.
  - Evaluation of performance status (ECOG scale).
  - Tox (NCI)
  - Blood Sampling for the translational research program (for details see schedule in the appendix of this protocol)

A summarized schedule of necessary examinations can be found in the appendix of this protocol.

5.12.1.1 Efficacy Criteria

A panel of independent experts may evaluate the response of each enrolled patient by applying standard oncological criteria.(480) The measurability of a tumor is defined as follows:

Objective status (to be recorded at each evaluation)
To confirm any of the following disease assessments, repetition of the respective examination and determination of the status is required after 4 weeks, i.e. all responses must be documented to last at least 4 weeks to be considered as valid.

- ***Free of Recurrence:*** There are no clinical or radiological signs of tumor growth either in the region of the primary tumor or at any distant sight.
- ***Local Recurrence:*** Local recurrence is defined as any relapse in the area of surgery between the sternum and the anterior axillary line, below the inferior clavicular fossa, and above the 7th rib. Tumor recurrence at one of the pectoral muscles or at the fascias of the serratus lateralis muscle or the oblique externus muscle is also considered as local recurrence.
- ***Regional Recurrence:*** Relapse infiltrating the skin and/or involving the axillary lymph nodes, or the metastatic infiltration of the nodules in the infraclavicular fossa, is considered a regional recurrence.(481)
- ***Distant Metastases:*** Patients with relapsing tumor outside the above mentioned sights are considered to have distant disease.
- ***Cancer Associated Death:*** Only death which can be clearly associated with conditions attributed to the malignant disease, such as distant disease, will be considered as cancer associated death.

The analyses will be performed as an intention to treat analyses, not excluding those patients who discontinue from the study for any given reason.

5.12.1.2 Definition of Efficacy Measures

Survival free of progression is defined as the time from the date of randomization to the date of diagnosis of locoregional recurrence or distant metastases. Locoregional recurrence is defined as any relapse in the area of primary surgery and/or ipsilateral regional axillary lymph nodes including the nodules of the infra- or supraclavicular fossa. Any other tumor manifestation is defined as distant disease.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Additionally, analyses for overall survival as the time from the date of randomization to the date of death associated with cancer related causes and from any other cause will be performed, as well as the evaluation of all other secondary study objective.

5.12.2 Safety

Investigators taking part in the SUCCESS B study are responsible for monitoring the safety of patients who have entered this study and for alerting the study coordinator board to any event that appears beyond the expected spectrum of adverse effects (compare relevant section).
The investigator is responsible for appropriate medical care of study participants during the study in connection with protocol procedures.
After a study participant's completion of or discontinuation from the study, the investigator remains responsible to follow adverse events that are serious or that caused the study participant to discontinue before completing the study.
The independent Data Monitoring and Safety Board will be informed regurlarly about any safety issues and toxicity interim analyses.

5.12.2.1 Clinical Adverse Events

For most accurate documentation of the safety of the therapy, a clinical trial adverse event is any unexpected medical occurrence in a patient who received a relevant pharmaceutical product.
The lack of drug effect is not an adverse event in this trial, since the purpose of this study is to establish the degree of efficacy.
Initially, study site personnel will question each patient and will note the occurrence and nature of presenting condition(s) and any pre-existing condition(s). During the study, site personnel will question the patient and will note any change in the presenting condition(s), any change in the pre-existing condition(s) and/or occurrence and nature of any adverse events.

5.12.2.1.1 Adverse Event Reporting Requirements

All adverse events, without exception, must be reported in the clinical report forms (CRF). The reporting of all serious adverse events is described in chapter 5.12.2.1.2.
If a patient's dosage is reduced or if a patient is discontinued from the study because of any significant laboratory abnormality, inadequate response to treatment, or any other reason, study site personnel must report and clearly document the circumstances and data leading to any such dosage reduction or discontinuation.
Adverse events other than serious adverse events are assessed within the toxicity section in the documentation forms.

5.12.2.1.2 Serious Adverse Events

The study investigators will inform the study coordinator board immediately by telephone (089-5160-4170) or fax (089-5160-4715) of any serious adverse event. The study coordinator board will inform cooperating study sites and the pharmaceutical product supplier of any serious adverse event immediately thereafter.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Serious adverse events will be collected after the patient has been randomized and receives study drug. If a patient suffers a serious event after signing the informed consent, but prior to receiving study treatment, the event will not be collected unless the investigator feels the event may have been caused by a protocol procedure.

Adverse events are considered serious, if one of the following criteria is met:
- Death
- Life-threatening event
- Hospitalization is required or prolonged inpatient hospitalization
- Substantial or permanent disability
- Cancer
- Congenital anomaly
- Overdose
- Significant for other reason.

Additionally to the immediate report by telephone, Adverse Event Forms supplied by the study coordinator board (see appendix) must be completed whenever a serious event occurs -regardless of its causal relationship to the study treatment - and sent to the study secretary. After thirty days post discontinuation, investigators should report only serious adverse events that are believed to be causally related to study treatment. Safety relevant doumentation should be sent as soon as possible to the study office.

All serious adverse events, without exception, must be reported to the study coordinator board within 24 hours:

Study Office

Onkologische Studienzentrale
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU
Campus Innenstadt, Maistr. 11, 80337 München
Phone: 089 - 5160- 4170 / - 4111
Fax: 089 - 5160 - 4715
eMail: success@med.uni-muenchen.de

5.12.3 Additional translational research investigation

5.12.3.1 Peripheral Blood Sampling

Samples are collected in tubes containing 50 ml peripheral blood.
Blood samples will collected at three time points of treatment:
- Before the start of chemotherapy
- After completion of chemotherapy, before the start of endocrine treatment
- Week 13 after the beginning of targeted therapy
- Month 18 after the beginning of targeted therapy
- In case of disease recurrence

The blood samples will be examined for the following markers:
4. Tumor markers CA 15-3 and CA 25-29

5. Detection of isolated tumor cells, using the immunocytochemical approach described above
6. Additional translational research question, which will be appropriate to investigate the the question of persisting minimal residual disease.

In case, the test of points 1 or 2 exceed the normal range within two fold in two subsequent tests, the center and the patient will be informed to trigger intensified metastases screening as defined above.

5.12.4 Quality of life assessment

In oncology there is special need to assess the patient's quality of life during and after treatment. Optimally the efficacy of the chemotherapy and the toxicity/quality of life should be well balanced. In this study we use the EORTC QLQ-C30, combined with the special modul for breast cancer EORTC QLQ-BR23. These questionnaires should be filled in by the patient itself before chemotherapy and before cycle 4, one month after the last cycle and at any follow-up visit.
The completion or neglect of completion of the questionnaires has to be documented in clinical report form of the relevant cycle.

5.12.5 Follow-up

The patients should attend the oncology out-patient department of the institution according to clinical necessities but at least every 3 months for the first two years. During the subsequent three years, the follow-up visits should be scheduled every 6 months, and yearly thereafter. Follow-up will include clinical examination at each visit as well as mammography every 6/12 months, as recommended by guidelines. Chest radiography, ultrasonography of the liver, bone scan, and blood tests, as well as computed tomography of the appropriate region, should be performed according to tumor manifestation and/or symptoms. If patients sought care elsewhere, data will have to be collected from the family physicians or gynecologists in charge. Please note requirements about efficacy measures depicted in the relevant section of this protocol.

5.12.6 Safety Monitoring

The steering committee will monitor safety data throughout the course of the study.

5.12.7 Appropriateness and Consistency of Measurements

All efficacy and safety assessments included to answer the primary and secondary study objectives used in this study are standard for an oncological trial. These include the time to progression after randomization, overall survival time after randomization and toxicity.
The EORTC QLQ-C30 and BR23 questionnaires have been validated in multiple languages and been tested for reliability, sensitivity to change and cross-cultural validation.(482) The EORTC QLQ-C30 and BR23 questionnaires will be supplied to all study sites in native language. Collection of quality of life data will not interfere with the routine collection of adverse events.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

5.13 Patient Disposition Criteria

5.13.1 Discontinuations

A patient will be discontinued from the study under the following circumstances:

- If there is evidence of progressive disease
- If the attending physician believes that a different therapy would be in the best interest of the patient
- If the patient requests discontinuation
- If the drugs exhibit unacceptable toxicity
- If any toxicity requires a dose reduction of more than 50% or an interval prolongation of more than 2 weeks for the next cycle, unless approved by the study coordinators.
- If any other cytotoxic or other anti-neoplastic treatment (except the one mentioned in the protocol) is required during the study.

If a patient is excluded from the study for any of the above mentioned reasons, the following examinations should be performed:

- Limited medical history and physical examination, including toxicity assessment.
- Evaluation of performance status (ECOG scale).
- Quality of Life (Qol) questionnaires EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23.
- Clinical laboratory tests:
  - Hemoglobin, WBC, neutrophils and platelets (differencial blood count)
  - Bilirubin, liver enzymes (GOT, GPT), gamma-GT, AP, creatinine, potassium, sodium, PTT, INR, albumine and protein.

5.13.2 Study Extensions

Study extension will be necessary due to the prolongated recruitment period. Further extensions have to be approved exclusively by the sponsor, the advisory board, the study coordinator board and the ethical review board.

5.14 Compliance

Epirubicin, docetaxel, fluorouracil, Gemcitabine, cyclophosphamide and trastuzumab and therefore all main investigational drugs, will be administered intravenously only at the investigational sites. Therefore, patient compliance is ensured. Patients who return for follow-up visits will receive study drugs unless they are encountering toxicity problems or their disease has progressed.

5.15 Quality Assurance

To ensure accurate, complete, and reliable data, the study coordinator board will:

- Provide instructional material to each study site (following GCP)
- Perform and sponsor study meetings before the start of the study and at least once a year following to instruct the investigators. These meetings will prove instruction in all sections of the protocol, the completion of the clinical report forms and study procedure
- Make periodic visits to the study site at least once per year and compare the information contained in the clinical report forms with the original patient records (random sampling monitoring by the company Alcedis. Periodic reports by the

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

monitoring company will be addressed to the study office and the sponsor Aventis.
- Be available at any time for consultation and in contact with the study site personnel by mail, email, telephone or fax
- Review and evaluate clinical report data and will use standard computer edits to detect errors in data collection

To ensure accurate, complete, and reliable data, the study investigator board will:
- Keep records of laboratory tests, clinical notes and the patients records in the patient's files as original source documents for the study.
- Keep a list of all registered and randomized patients in order to identify them properly.
- Fill in the clinical report forms (following GCP)

The study may be audited by the study monitor and/or regulatory agencies at any time.

The sponsor reserve the right of the disqualification of any study center which is conducting the study in non-conformance to the protocol or violating any of the ethical or legal principles.

5.16 Patients' Insurance

A patients' insurance (HDI-Gerling Industrie Versicherungs AG, Insurance Police Number 70 – 005891524 – 6) will cover study related adverse events as depicted in the insurance contract. The insurance coverage will comprise all study sites which comply with all study regulations. Patients have to contact the study site immediately in case of any medical problem as described in the patients' declaration.

6 Statistical Methods

6.1 Sample Size

This is an open-label, multicenter, randomized controlled Phase III study comparing the disease free survival after randomisation in patients with HER2-neu positive breast cancer treated with 3 cycles of Epirubicin-Fluorouracil-Cyclophosphamide(FEC)-chemotherapy, followed by 3 cycles of Docetaxel(D)-chemotherapy versus 3 cycles of Epirubicin-Fluorouracil-Cyclophosphamide(FEC), followed by 3 cycles of Gemcitabine-Docetaxel(DG)-chemotherapy, and followed by targeted treatment with trastuzumab.

The primary objective of this study is to compare disease free survival after randomisation in patients treated with a combination of 5-FU/Epirubicin/Cyclophosphomide followed by Docetaxel (Arm B) vs. 5-FU/Epirubicin/Cyclophosphomide followed by Docetaxel/Gemcitabine (Arm A)

The sample size for the original Success-Study was calculated to be 3.658 for patients with HER2 negative and HER2-positive disease. Given the rapid changes in targeted therapy based on the HER2-neu antigen (e.g. trastuzumab, lapatinib), optimizing cytostatic treatment in the HER2-neu positive patient group becomes

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

increasingly challenging and relevant.

The following assumptions are made:

- The DFS at 5 years of patients receiving FU/Epirubicin/Cyclophosphomide followed by Docetaxel is 78,3%.

- There will be an absolute of 4% improvement in 5-year DFS (i.e. an increase from 78,3% to 82,3%) for patients receiving FU/Epirubicin/Cyclophosphomide followed by Docetaxel/Gemcitabine.

- The error rate for a false positive outcome (α) is set to 5%, using two-sided significance tests.
- The error rate for a false negative outcome (ß) is set to 20%, i.e. the power of the trial is set to 80%.

- 945 patients withHER2-neu positive breast cancer have been recruited into the Success-Trial

- The common exponential drop out rate over whole duration of the study is 10%.

- The accrual period during which patients enter the study is 60 months (5 years).

- The follow-up period from the end of accrual until the analysis of the data is 36 months (3 years).

To confirm the absolute increase of DFS-rates at 5 years by 4% from 78,3% to 82,3% for patients from therapy arms by a two-sided log rank tests, a total of N=297 events are needed. The total number of patients to be included into the final analysis of HER2-neu positive patients will be equal to N=1723 (i.e. 783 patients per arm, assuming both 1:1 randomization and common exponential drop-out rate over whole duration of the study of 10%).
An overview on the relation of total sample size calculated to different values of clinically significant difference (4% - 6%) and to the length of the follow-up period (3, 5, 8 years) is given in the following table.

Based on the number of 945 HER2-neu positive patients already recruited into the original SUCCESS Trial, an additional number of **778 patients** have to be recruited into the **SUCCESS B-Trial** on the premises given above.

α =0,05% and β=20% (Power = 80%), expected drop-out rate=10%, accrual = 5 years

1745

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Two-sided log-rank test (preferred by regulatory authorities)

Sample Size	+ FU = 3 years	+ FU = 5 years	+ FU = 8 years
Δ DFS = 4% (78,3% → 82,3%)	# events = 743 # pat= 2 x 1829	# events = 743 # pat= 2 x 1397	# events = 743 # pat= 2 x 1060
Δ DFS = 5% (78,3% → 83,3%)	# events = 444 # pat= 2 x 1131	# events = 444 # pat= 2 x 863	# events = 444 # pat= 2 x 654
Δ DFS = 6% (78,3% → 84,3%)	# events = 297 # pat= 2 x 783	# events = 297 # pat= 2 x 596	# events = 297 # pat= 2 x 451

All sample size calculations were obtained using the software nQuery Advisor ® 5.0.

6.2 Interim Analyses

Safety data will be monitored on an ongoing basis and will be particularly reviewed from a safety perspective when 20, 50 and 100 patients in each arm have received three cycles and six cycles of therapy. If the study medication is tolerated, the study will be continued as planned. In case of unexpected toxicity the advisory board will be informed.

Efficacy interim analyses will be performed after 50% and 75% of the expected events of recurrence for the primary objective, the difference in the disease free survival after randomisation in patients treated with 3 cycles of Epirubicin-Fluorouracil-Cyclophosphamide(FEC)-chemotherapy, followed by 3 cycles of Docetaxel(D)-chemotherapy versus 3 cycles of Epirubicin-Fluorouracil-Cyclophosphamide(FEC), followed by 3 cycles of Gemcitabine-Docetaxel(DG)-chemotherapy have emerged.

6.2.1 Adjustment of significance levels

The level of significance will be adjusted according to a group sequential design with two efficacy interim analyses after occurrence of 50% and 75%, with the alpha spending function as proposed by Lan – DeMets[(483)] and with alpha-levels for the 1st, 2nd and fnal analysis as proposed by O'Brien and Fleming[(484)]. The respected adjusted alpha-levels for the 1st, 2nd and fnal analysis will be set to alpha1=0.00052, alpha2=0.01411 and alpha3=0.04507.

6.2.2 Premature Discontinuation – Early Stopping Rules

In accordance with the advisory board and the independent data monitoring board, the study might be discontinued if any of the following reasons are present:

- If patients' recruitment is insufficient, that is, if the recruitment is < 50 patients per

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

year.

- If due to unexpected events the continuation of the study is not acceptable (ethical, medical or pharmaceutical legal aspects). This will be particularly the case, if the incidence of therapy associated fatal complications will exceed 2 % of the enrolled patients at any given time. Febrile neutropenia will leed to the premature discontinuation of the study, if it occurs in > 30% of the cases in any or both treatment arms. The study will also be prematurely discontinued, if the incidence of acute leukemia cases exceeds 2 % during the observation time of the study.
- Superiority of one of the treatment arms in terms of the primary or secondary endpoints of this study, as indicated by statistical significance adjusted for the interim analyses (see 6.2 for details).

6.3 Data Analyses

6.3.1 Independent Data and Safety Monitoring Board

An Independent Data and Safety Monitoring Committee will be attached to the randomized clinical trial and charged with the responsibility of monitoring performance of the trial, safety of the participants, and efficacy of the treatments being tested.(485;486) The necessity of a DSMB stems from the ethical imperative to dissociate the treating physician from the accruing data in order to maintain a legitimate “state of equipoise” regarding the therapies being studied and to remove those with vested interest in specific treatment from deciding whether the trial should continue.
The duties of the Independent Data and Safety Monitoring Committee will comprise monitoring the following:

- Recruitment, retention
- Protocol violations
- Identify need for additional data to clarify endpoints
- Identify problems with the study assumptions used for planning and design (e.g., sample size reviews)
- If interim data indicate an intervention is harmful, the trial may be stopped.
- If interim data demonstrate a clear benefit from an intervention, the trial may be stopped.

The Independent Data and Safety Monitoring Committee will comprise a Chair and multidisciplinary member, including clinician(s), statistician(s), an ethicist, a clinical trialist and an executive secretary.

6.3.2 General Considerations

Before an analysis or interim analysis is done, an analysis plan will be written, that contains details on all analyses to be performed (final version before data base lock).
All analyses of explorative nature are based on a 5%-significance level. 95%-confidence intervals will be constructed for parameters to be estimated.

Frequency tables will be generated for qualitative variables. Quantitative parameters will be described by mean values, standard deviation, minimum, median, and maximum.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Inferential analyses on the primary efficacy variable “time to progression”will be performed using the log-rank- tests.

The adjusted alpha-levels for the 1st, interim analysis will be set to alpha1=0.00052, the respective level of the 2nd interm analysis will be alpha2=0.01411 and the adjusted alpha-level for the fnal analysis will be set to alpha3=0.04507.

Cox’s regression analysis will be used to explore the influence of other variables on the TTP.[487] To compare categorical variables, we will use the χ2-test or Fisher’s exact test if appropriate according to the number of cases. The Mann-Whitney U test will be used to calculate the differences in location of continuous variables between the two treatment regims.

P values of less than .05 for all analyses of explorative nature and secondary efficacy variables will be considered significant in two-sided tests. Variance analytic models can be used for adjusting results by other parameters.

6.3.3 Study Populations

The analyses will be performed on data from qualified patients, who meet the following conditions:

- All patients who receive at least one dose of study medication will be evaluated for safety.
- All enrolled patients will be evaluated for efficacy.
- All enrolled patients who have completed a baseline and at least one post-baseline EORTC QLQ-C30 and BR23 questionnaires will be qualified for the quality of life analysis.
- All patients in whom had at least one peripheral blood samples were collected

6.3.4 Patient Disposition

A detailed description of patient disposition will be provided. It will comprise:

- A definition of patient qualification
- A summary of data on patient discontinuation
- A summary of data on overall qualification status of all patients
- An account of all identified protocol variations.

All patients entered in the study will be accounted for in the summation. The number of patients who do not qualify for the analysis, who die, or who discontinue from the study before treatment begins, will be specified.

6.4 Patient Characteristics

Patient characteristics will include a summary of the following:

- Patient demographics
- Baseline disease characteristics
- Pre-existing conditions
- Historical illness
- Prior treatment
- Concomitant medication

Other patient characteristics will be summarized as found appropriate. Differences in

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

patient characteristics between treatment groups will be checked.

6.4.1 Efficacy Analyses

A log-rank test is used to perform confirmatory testing on the primary objective, the difference in the disease free survival after randomisation in patients treated with 3 cycles of Epirubicin-Fluorouracil-Cyclophosphamide(FEC)-chemotherapy, followed by 3 cycles of Docetaxel(D)-chemotherapy versus 3 cycles of Epirubicin-Fluorouracil-Cyclophosphamide(FEC), followed by 3 cycles of Gemcitabine-Docetaxel(DG)-chemotherapy in patients with early primary breast cancer. The global two-sided significance level is set to α=0. 04507 for the final analysis.(488)
On a 5%-significance level, additional exploratory testing will be performed on the difference between the two treatment groups according to the secondary objectives of this study:

- Overall survival time after randomization
- Toxicity
- Changes in quality of life over time as defined by EORTC QLQ-C30 and BR23 questionnaires
- The predictive and prognostic value of markers in peripheral blood, as specified in the translational research program
- Effect on the presence of disseminated tumor cells in bone marrow in peripheral blood
- Subgroup analyses for the above mentioned criteria in terms of tumor size, axillary lymph node status, histopathological grading, HER2-status, menopausal status and interaction between the randomizations
- Additional analyses as regarded necessary and informative

6.4.2 Safety Analyses

All patients who are treated with at least one cycle of study medication will be evaluated for safety. Safety analyses will include the following:

- Summary of the type and number of transfusions required
- Summary of the adverse event rates and laboratory changes
- Summary of the number of NCI CTC toxicity grades

6.5 General Considerations

The interpretation of study results will be the exclusive responsibility of the sponsor Prof. Dr. H. Sommer and the LKP Prof. Dr. W. Janni. The sponsor Prof. Dr. H. Sommer also will be responsible for the appropriate conduct of an internal review process for both the final study report and any study-related material for publication. Any data analysis and publication activity by other persons has to be approved by the Steering Committee.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

7 Informed Consent, Ethical Review, Regulatory Considerations, Legal and Administrative Regulations

7.1 Informed Consent

The informed consent document will be used to explain in simple terms, before the patient is entered into the study, the risks and benefits of the study to the patient. The informed consent document must contain a statement that the consent is freely given, that the patient is aware of the risks and benefits of entering the study, and that the patient is free to withdraw from the study at any time.

The investigator is responsible to see that informed consent is obtained from each patient and for obtaining the appropriate signatures and dates on the informed consent document prior to the performance of any protocol procedures and prior to the administration of any study drug. Informed consent for the SUCCESS B chemotherapy trial has to be obtained prior to the performance of any protocol procedures and prior to the administration of any study drug.

7.2 Ethical Review

The study and the informed consent document has been accepted by the ethical review board (Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München), project number xxx (see appendix).
The ethical review board agreed to monitor the conduct of the study and agreed to review it periodically. The study coordinators will provide all study centers with information about any revisions to the informed consent document or amendments to the protocol. Furthermore the study coordinators must sent a copy of the SAE to the ethical review board and report the premature or regular study discontinuation.

The study centers themselves are responsible to inform the local ethical review board about the study and to get approval prior to patient's inclusion.

7.3 Regulatory Considerations

This study will be conducted in accordance with the ethical principles stated in the most recent version of the Declaration of Helsinki and the applicable guidelines of the International Conference on Harmonization Good Clinical Practice Guideline 1998, whichever represents the greater protection of the individual.

After reading the protocol, each principle investigator/ investigator will sign two protocol signatures pages and return one of the signed pages to the study coordinators (compare later chapter).

7.4 Legal and administrative regulations

7.4.1 Good Clinical Practice

The guidelines of Good Clinical Practice (GCP), valid since 17/01/1997, revised 09.08.2004, will be applied.

The study will be officially registered at the 'Regierung of Oberbayern'.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

The study sites are responsible for submitting the protocol to their responsible department of government and administration.

The sponsor of this study, Prof. Dr. H. Sommer is a board certified gynecologist with a Ph.D. degree in gynecology, a gynecological oncologist, certified radiologist and certified radiotherapist. He is a nationally and internationally renowned scientist with profound and longstanding experience in clinical science.

7.4.2 Patients' identification list

All patient related data will be assessed anonymously. Each patient will be clearly identified through the patient number, her initials, and date of birth. The investigator will keep all patient data confidentially.

7.4.3 Storage of study documents

The originals of all study documents including documentation forms must be stored in the study office and the statistical center, respectively, for at least 15 years after the final report has been assessed. The study office has to store all administrative documents concerning the study (correspondence with ethical review boards, regulation surveys, study coordinator board), the contracts with the Principle Investigator of each study site and the sponsors, the documentation forms, the Serious Adverse Event forms, general study documentation (protocol, amendments) and the monitoring reports. The statistical center will store the randomization forms of all patients. Monitoring reports on each monitor visit will be stored at the CRO**.**
The Principle Investigator of each study site has to store all administrative documents concerning the study (correspondence with ethical review boards, regulation surveys, study coordinator board), the patients' identification list, the signed informed consent documents, copies of the documentation forms and the general study documentation (protocol, amendments) for the above mentioned time period.

7.4.4 Financiation

The overhead of the study is partly supported by the pharmaceutical companies Sanofi-Aventis, AstraZeneca, Novartis, Lilly and Chugai.
Participating Study Centers will be compensated with 400,-€ documentation honorary/patient (plus sales tax) for the complete documentation, including follow-up, electronic data documentation and complete blood sample supply.

A reduction of the honorary of 100€ will be applied for each of the following criteria met:

- The documentation is not provided in electronic form,
- Trafo-blood samples are omitted

7.4.5 Amendment

Because clinical knowledge is changing over time, amendments to the protocol may be added at any time. These amendments always have to be approved by the sponsor, the advisory board, the study coordinator board and the scientific committee. The ethical review board will be informed about any changes in the protocol.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8 Appendix

8.1 German Protocol-synopsis

SUCCESS B-Studie

Vergleichende Untersuchung einer adjuvanten Gemcitabine-Docetaxel Kombinationstherapie sowie einer biologischen Zieltherapie
SUCCESS-B-STUDIE

(Simultaneous Study of Gemcitabine-Docetaxel Combination adjuvant treatment, as well as Biological Targeted Treatment SUCCESS-B-Trial)

8.1.1. Zielsetzung der Studie

Hauptzielkriterium:
Das primäre Studienziel ist der Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeit nach Randomisierung von Patientinnen, die adjuvant 3 Zyklen Epirubicin-5-Fluorouracil-Cyclophosphamid(FEC)-Chemotherapie, gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel (D)-Chemotherapie versus 3 Zyklen Epirubicin-5-Fluorouracil-Cyclophosphamid(FEC)-Chemotherapie, gefolgt von 3 Zyklen Gemcitabine-Docetaxel (DG)- Chemotherapie erhalten, jeweils gefolgt von einer leitliniengerechten HER2-neu zielgerichteten Therapie mit Trastuzumab.
Die sekundären Zielkriterien dieser Studie sind der Vergleich der folgenden Punkte in den beiden Behandlungsarmen:

- Gesamtüberleben nach Randomisation
- Fernmetastasenfreies Überleben
- Toxizität
- Änderung der Lebensqualität definiert nach EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23

Zusätzliche Fragestellung:
- Häufigkeit von Zweitkarzinomen
- Ergebnisse des translationalen Forschungsprogrammes

Zusätzliche wissenschaftliche Fragestellungen:
- Prädiktiver und prognostischer Wert minimaler Residuen im peripheren Blut (siehe Protokoll), sowie anderer MRD-Marker

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.1.2. Einschlusskriterien

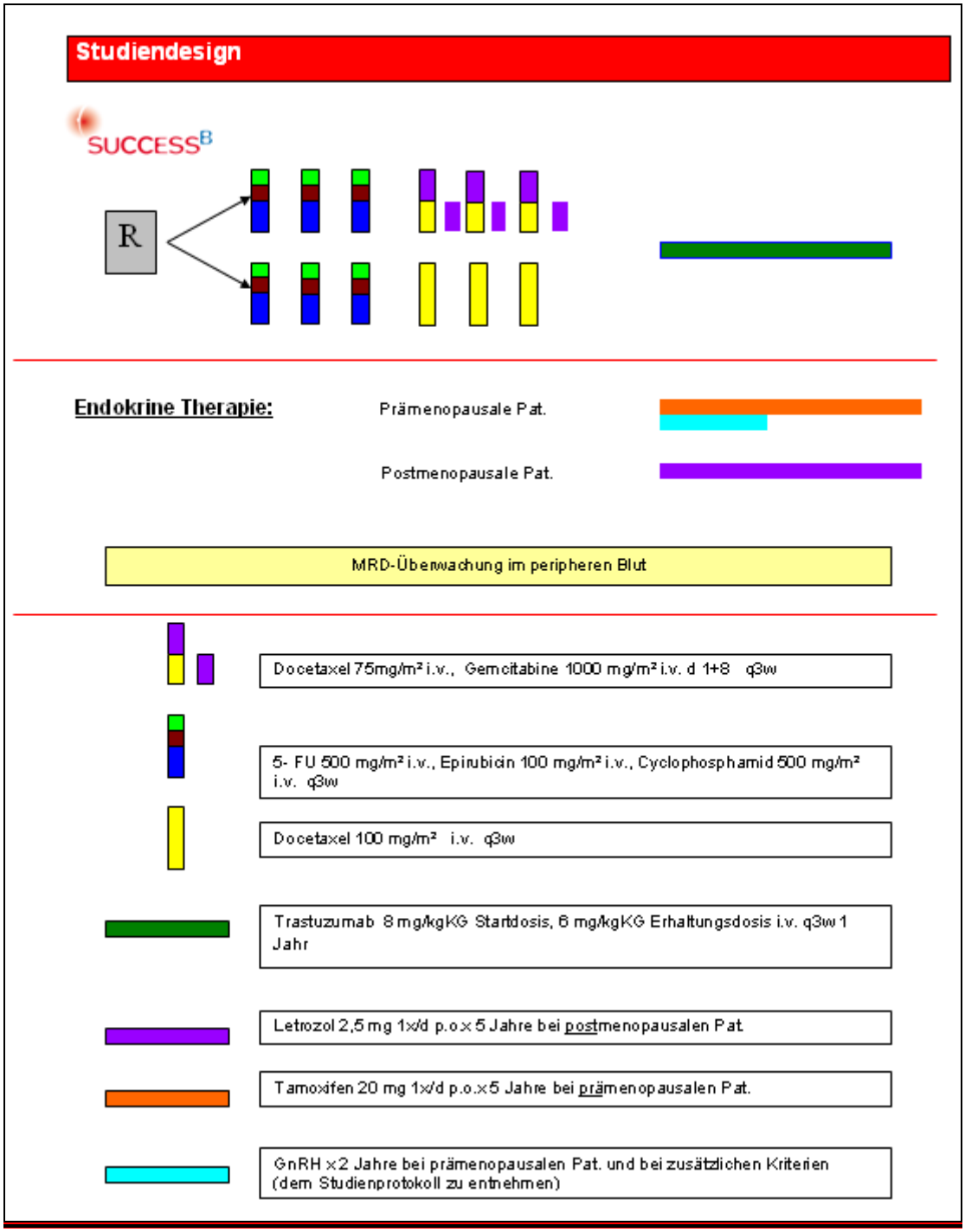
- Primäres epitheliales invasives Mammakarzinom pT_{1-4}, M_0
- HER2-neu positiver Tumor (IHC +++ oder FISH +)
- Histologischer Nachweis axillärer Lymphknotenmetastasen pN_{1-3} **oder** nodal negative high-risk Patientinnen $N_{0/X}$, definiert als pT ≥T1c **oder** histopathologisches Grading ≥ 2 **oder** Alter ≤ 35 **oder** negativer Hormonrezeptorstatus, wenn eine Indikation zur Chemotherapie gegeben ist.
- R0-Resektion des Primärtumors (Resektionsränder frei von invasiven Karzinomanteilen), vor maximal 6 Wochen
- Frauen älter als 18 Jahre
- Allgemeinzustand ≤ 2 auf der ECOG-Skala
- Adäquate Knochenmarksreserve: Leukozyten ≥ 3.0 x 10^9/l und Thrombozyten ≥ 100 x 10^9/l
- GOT, GPT, Bilirubin und Alkalische Phosphatase innerhalb 1,5-fachem Normalwert des jeweiligen Referenzlabors
- Gewährleistung regelmäßiger Nachsorge während der Studiendauer
- Verständnis des Studienkonzepts und schriftliche Einverständniserklärung
- Anwendung einer effektiven Kontrazeptionsmethode (Pearl-Index < 1) bei Frauen in gebärfähigem Alter während der Therapie sowie bis zu mindestens 6 Monaten danach. Als sichere Methoden der Schwangerschaftsverhütung gelten intrauterine Pessare (Kupferspirale) oder eine operative Eileiterunterbindung.

8.1.3. Ausschlusskriterien

- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Vorangegangene oder gleichzeitige Therapie mit anderen zytotoxischen oder antineoplastischen Medikamenten, die nicht innerhalb dieses Protokolls vorgesehen sind
- Zweitkarzinom (außer In-situ-Karzinom der Cervix uteri oder adäquat behandeltes Basaliom)
- Manifeste kardiale Vorschädigung (Kardiomyopathie mit verminderter Ventrikelfunktion (NYHA > II), therapiebedürftige Arrhythmien mit Einfluss auf die LVEF, Z.n. Myokardinfarkt oder Angina pectoris innerhalb der letzten 6 Monate, medikamentös nicht eingestellter Hypertonus)
- Jede bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Docetaxel, Epirubicin, Cyclophosphamid, Fluorouracil, Gemcitabin oder sonstiger Studienmedikamente. Die in den Fachinformationen der zugelassen Präparate angeführten Gegenanzeigen, Warnhinweise bzw. Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten.
- Schlecht einstellbarer oder nicht eingestellter oder instabiler Diabetes mellitus
- Behandlung mit einem zu untersuchenden Medikament in den letzten 3 Wochen vor Studienbeginn
- Patientinnen in Schwangerschaft oder Stillzeit (bei prämenopausalen Frauen muss Kontrazeption gewährleistet werden: Intrauterinpessare, operative Sterilisation oder, nur in hormonrezeptornegativen Mammakarzinompatientinnen, orale, subkutane oder transvaginale, nicht östrogenhaltige Kontrazeptiva)

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.1.4. Studiendesign



Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Randomisation:

A: 5-Fluorouracil 500 mg/m^2 und Epirubicin 100 mg/m^2 und Cyclophosphamid 500 mg/m^2 i.v. KOF q3w x 3
gefolgt von
Docetaxel 75 mg/m^2 und Gemcitabin 1000 mg/m^2 i.v. KOF d1,8 q3w x 3

B: 5-Fluorouracil 500 mg/m^2 und Epirubicin 100 mg/m^2 und Cyclophosphamid 500 mg/m^2 i.v. KOF q3w x 3
gefolgt von
Docetaxel 100 mg/m^2 i.v. KOF q3w x 3

Endokrine Anschlussbehandlung bei positivem Hormonrezeptorstatus (Östrogen- u/o Progesteronrezeptor ab 10 %) (nach Abschluss der Chemotherapie):

Ausgangssituation	**Behandlung**
Prämenopausale Patientinnen	Tamoxifen 20 mg 1x/d p.o. für 5 Jahre
Falls Patientin < 40 Jahre **oder** Menstruation innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Chemotherapie **oder** LH < 20 mIE/ml, FSH < 20 mIE/ml und E_2 > 20 pg/ml (unabhängig vom Lymphknotenstatus)	Zusätzlich Goserelin (Zoladex®) 3,6 mg/Monat s.c. q4w für 2 Jahre
Postmenopausale Patientinnen	Letrozol (Femara®) 2,5 mg 1x/d p.o. für 5 Jahre

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Bestrahlung:

Folgende Patientinnen erhalten obligat eine Radiatio:

- BET
- ≥ 4 axilläre Lymphknotenmetastasen
- Tumoren > 3cm
- multizentrisches Wachstum
- Lymph- oder Hämangiosis carcinomatosa
- Befall der Pektoralisfaszie
- Sicherheitsabschnitt am Schnittrand < 5mm.

Sequentielle Radiotherapie nach Abschluss von 50% der Zyklen möglich aus:

- organisatorischen Gründen
- patientenbezogenen Gründen

Stratifikation:

- Lymphknotenstatus
- Hormonrezeptorstatus (Östrogen- u/o Progesteronrezeptor ≥10%)
- Histopathologisches Grading
- Menopausenstatus

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.1.5. Behandlungsplan

Arm A:

Zyklus 1 – 3:

Präparat	Dosierung	Applikationsart	Tag
5-Fluorouracil	500 mg/m^2	**i.v.**, 10-15 Min. Kurzinfusion	Tag 1
Epirubicin	100 mg/m^2	**i.v.**, 15 Min. Kurzinfusion	Tag 1
Cyclophosphamid	500 mg/m^2	**i.v.**, 60 Min. Infusion	Tag 1

Zyklus 4 – 6:

Docetaxel (Taxotere®)	75 mg/m^2	**i.v.**, 60 Min. Infusion	Tag 1
Gemcitabine (Gemzar®)	1000 mg/m^2	**i.v.**, 30 Min. Infusion	Tag 1, Tag 8

Begleitmedikation Arm A:

Zyklus 1 – 3:

Dexamethason	8 mg – 0 – 0	**i.v.**	30 Min. vor der Infusion
5-HT-3 Antagonist	1 – 0 – 0	**i.v.**	30 Min. vor der Infusion
Mesna (Uromitexan®)	20% d. Cycloph.-Gesamtdosis bzw. nach 1. i.v.-Gabe 40% d. Cycloph.-Gesamtdosis	**i.v.** **p.o.**	0 – 4 – 8 h nach Infusion 2 + 6 h nach Infusion

Wiederholung des Zyklus am Tag 22

Zyklus 4 – 6:

Präparat	Dosierung	Applikation	Tag
Dexamethason (z.B. Fortecortin®)	8 mg – 0 – 8 mg	**p.o.**	morgens und abends am Tag vor der Infusion
Dexamethason	8 mg – 0 – 0	**i.v.**	30 Min. vor der Infusion
Dexamethason	0 – 0 – 8 mg	**p.o.**	abends nach der Infusion
Dexamethason	8 mg – 0 – 8 mg	**p.o.**	morgens und abends am Tag nach der Infusion
5-HT-3-Antagonist	1 – 0 – 0	**i.v.**	30 Min. vor der Infusion

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Arm B:

Zyklus 1 – 3:

Präparat	Dosierung	Applikationsart	Tag
5-Fluorouracil	500 mg/m^2	**i.v.**, 10-15 Min. Kurzinfusion	Tag 1
Epirubicin	100 mg/m^2	**i.v.**, 15 Min. Kurzinfusion	Tag 1
Cyclophosphamid	500 mg/m^2	**i.v.**, 60 Min. Infusion	Tag 1

Zyklus 4 – 6:

Docetaxel (Taxotere®)	100 mg/m^2	**i.v.**, 60 Min. Infusion	Tag 1

Wiederholung des Zyklus am Tag 22

Begleitmedikation Arm B:

Zyklus 1 – 3:

Dexamethason	8 mg – 0 – 0	**i.v.**	30 Min. vor der Infusion
5-HT-3-Antagonist	1 – 0 – 0	**i.v.**	30 Min. vor der Infusion
Mesna (Uromitexan®)	20% d. Cycloph.-Gesamtdosis bzw. nach 1. i.v.-Gabe 40% d. Cycloph.-Gesamtdosis	**i.v.** **p.o.**	0 – 4 – 8 h nach Infusion 2 + 6 h nach Infusion

Zyklus 4 – 6:

Präparat	Dosierung	Applikation	Tag
Dexamethason (z.B. Fortecortin®)	8 mg – 0 – 8 mg	**p.o.**	morgens und abends am Tag vor der Infusion
Dexamethason	8 mg – 0 – 0	**i.v.**	30 Min. vor der Infusion
Dexamethason	0 – 0 – 8 mg	**p.o.**	abends nach der Infusion
Dexamethason	8 mg – 0 – 8 mg	**p.o.**	morgens und abends am Tag nach der Infusion
5-HT-3-Antagonist	1 – 0 – 0	**i.v.**	30 Min. vor der Infusion

Im Anschluss an die Chemotherapie Arm A und Arm B erfolgt eine leitliniengerechte Therapie mit Trastzumab (Herceptin®):
Loading dose 8 mg/kg/KG i.v., danach immer 6 mg/kg/KG Erhaltungsdosis i.v. alle 3 Wochen über 1 Jahr.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.1.6. Allgemeine Empfehlungen zur Therapiedurchführung

- Jede Begleittherapie, eingeschlossen die Gründe für die Behandlung, Dosierungen und Behandlungsdaten, müssen auf dem Dokumentationsbogen aufgeführt sein.

- Beim Auftreten einer Neutropenie Grad 3/4 kann in beiden Therapiearmen fakultativ eine prophylaktische orale **Antibiose** (z.B. Ciprofloxacin (Ciprobay®) 500 mg p.o. 2 x/tgl.) gegeben werden. Diese wird jedoch auf jeden Fall empfohlen, falls die Neutrophilen Granulozyten auf < 0,5 x 109/l abfallen (unabhängig von G-CSF-Gabe).

- Zusätzlich wird eine orale **Antimykose-Prophylaxe** während der Neutropenie empfohlen: Amphomoronal®-Suspension (Amphotericin B) 4 x tgl. mit 1 ml (100 mg entsprechend) den Mund spülen u. herunterschlucken, alternativ Diflucan®(Fluconazol) 200 mg 1-0-1.

- Bei jedem Fieber ist unbedingt eine Abklärung (s.u.) erforderlich, jede **febrile Neutropenie muss stationär mit i.v.-Antibiose** behandelt werden!

- In beiden Therapiearmen sollte eine adäquate Behandlung mit **Antiemetika** (5-HT-3 Antagonisten (z.B. Kevatril® 1 mg) 30 min. vor Infusion) durchgeführt werden. Weitere Gaben (p.o./i.v.) sollten nach Bedarf auch an den folgenden Tagen durchgeführt werden.

- **Mukositisprophylaxe** ab dem Beginn der Chemotherapie mit Glandomed®-Spülungen mehrmals täglich, vor allem nach dem Essen. Auch zur Therapie der Mukositis empfohlen, zusätzlich Schmerztherapie bei ausgeprägter Mukositis und ggf. begleitend antimykotische Therapie mit Amphomoronal®.

- Bei der **Berechnung der Körperoberfläche** sollen die aktuelle Körpergröße und das Körpergewicht für die Berechnung der Körperoberfläche (KOF) herangezogen werden. Bei übergewichtigen Patienten sollte eine maximale KOF von $2m^2$ zugrunde liegen.

- Die **Behandlung mit G-CSF (Granocyte®)** sollte sekundär-prophylaktisch **d 5-10, (mit Ausnahme d8 bei Patientinnen mit Gemcitabinetherapie)** gegeben werden bei:

  - jeder febrilen Neutropenie
  - Neutropenie < 0,5 x 10^9/l über mehr als 5 Tage
  - Neutropenie < 0,1 x 10^9/l
  - Intervallverlängerung wegen Leukopenie

  Tritt eines dieser Kriterien auf, so erfolgt in **allen** nachfolgenden Zyklen die Gabe von G-CSF. Die sekundär-prophylaktische Gabe von 1 Ampulle G34 / Tag erfolgt von Tag 5 bis Tag 10 (mit Ausnahme von Tag 8 bei Gemcitabineapplikation) oder bis die Leukozytenzahl nach dem Nadir 5.000/µl überschritten hat.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.1.6.1. Komplikationen während der Neutropenie

Febrile Neutropenien sollten nach dem NCI-Score beurteilt werden (vgl. Dokumentationsbögen). Die Körpertemperatur sollte möglichst als Körperkerntemperatur bestimmt werden. Kommt es bei einer Patientin zu Fieber (Kerntemperatur > 38.0°C) im Rahmen einer Neutropenie Grad 3 oder 4, so wird das folgende Vorgehen vorgeschlagen:

1. Stationäre Einweisung (**keine ambulante Antibiotikatherapie!**), Umkehrisolation.
2. Differential-Blutbildkontrolle, stündl. Temperatur-, Puls- und RR-Kontrolle, ggf. Rö.-Thorax zum Ausschluss einer Pneumonie. Ausführliche körperliche Untersuchung. Mikrobiologische Diagnostik (Blutkulturen, Rachenabstrich, Urin, etc.)
3. Beginn einer empirischen antibiotischen Therapie mit breiter Abdeckung im grampositiven und gramnegativen Bereich, z.B. zunächst Beginn mit einer **Monotherapie:** Tazobac® (Piperacillin/Tazobactam) 4,5 g 1-1-1 i.v. **oder** Meronem® (Meropenem) 1 g 1-1-1 i.v.. Bei instabilen Patienten (Sepsis, instabiler Kreislauf, ohne Niereninsuffizienz) Beginn mit einer **Kombinationstherapie:** Tazobac® (Piperacillin/Tazobactam) 4,5 g 1-1-1 i.v. **und** Gentamicin 3-6 mg/kg/KG/Tag.
4. G-CSF-Applikation (Granocyte®) 1x tgl.

Nach einer febrilen Neutropenie, die trotz sekundär-prophylaktischer G-CSF-Gabe aufgetreten ist, muss die Dosis im nächsten Zyklus um einen Reduktionslevel gesenkt werden. In den weiteren Zyklen kann dann wieder ein Therapieversuch mit der ursprünglichen Dosis unter sekundär-prophylaktischer G-CSF-Gabe vorgenommen werden!

8.1.7. Intervallverlängerung

Der nächste Zyklus kann wegen hämatologischer bzw. nicht-hämatologischer Toxizität um maximal 2 Wochen verschoben werden. Voraussetzungen für den neuen Zyklus sind:

- Neutrophile Granulozyten $\geq 1.5 \times 10^9$/l oder Leukozyten $\geq 3.0 \times 10^9$/l
- Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9$/l

Bei weiterer Intervallverlängerung muss mit der Studienleitung Rücksprache gehalten werden. Wenn d8 bei Patientinnen mit Gemcitabinetherapie um weniger als eine Woche verschoben wird, findet der nächste Chemotherapiezyklus zum geplanten Zeitpunkt statt. Wird d8 um mehr als eine Woche verschoben, verzögert sich der Beginn des nächsten Zyklus um die Zeit der Verschiebung von d8.

8.1.8. Empfehlungen zur Dosisreduktion

Dosisreduktionsstufen	**0**	**-1**	**-2**
Fluorouracil	500 mg/m²	400 mg/m²	300 mg/m²
Epirubicin	100 mg/m²	80 mg/m²	60 mg/m²
Cyclophosphamid	500 mg/m²	400 mg/m²	300 mg/m²
Docetaxel (Arm A)	75 mg/m²	60 mg/m²	45 mg/m²
Docetaxel (Arm B)	100 mg/m²	80 mg/m²	60 mg/m²
Gemcitabin	1000 mg/m²	800 mg/m²	600 mg/m²

Eine weitere Dosisreduktion würde eine insuffiziente Therapie bedeuten, weshalb entsprechende Patientinnen aus der Studie ausscheiden. Die Nachbeobachtung muss allerdings weiterhin protokollkonform erfolgen, sofern die Patientin zustimmt.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.1.8.1. Hämatologische Toxizität

Die Chemotherapiedosis im folgenden Zyklus sollte reduziert werden, falls trotz sekundär-prophylaktischer G-CSF-Gabe mindestens eine der folgenden **hämatologischen** Toxizitäten auftraten:

- jede febrile Neutropenie (Temperatur >38.5 °C, Neutropenie < 0.5 x 10^9/l, stationäre Aufnahme und intravenöse Antibiose)
- Neutropenie < 0,5 x 10^9/l über mehr als 5 Tage
- Thrombopenie NCI-Grad 4
- Intervallverlängerung wegen Neutropenie

8.1.8.2. Nicht-hämatologische Toxizität

Toxische Wirkungen werden anhand der Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute bewertet. Patientinnen mit einer nicht-hämatologischen Toxizität Grad 0-2 erhalten die vorgegebene Gesamtdosis. Falls für ein bestimmtes Symptom keine CTC-Graduierung beschrieben ist, sollte die Toxizität in der folgenden Form kategorisiert werden:
1 = schwach, **2** = mäßig, **3** = schwer und **4** = lebensbedrohlich.

Gastrointestinal	
Mukositis CTC -Grad 3	Reduktion der Chemotherapie um 1 Stufe und Therapie gemäß Empfehlungen unter 8.1.6
Mukositis oder Erbrechen CTC -Grad 4	Abbruch der Behandlung und Therapie gemäß Empfehlungen unter 8.1.6
Neurologisch	
CTC -Grad II	Reduktion der Chemotherapie um **1 Stufe**
CTC -Grad III (intolerable Parästhesien oder schlechter) und NCI-Grad IV (Paralyse)	Abbruch der Behandlung
Flüssigkeitsretention	
Grad III	Abbruch der Behandlung
Kardial	
AV-Block Grad 1, asymptom. Bradykardie, isolierte asymptom. ventrikuläre Extrasystolen	Weiterbehandlung unter kardialem Monitoring
Behandlungsbedürftige Arrhythmie, AV-Block > Grad 1, LVEF-Abfall um >20% oder um >10% und LVEF unterhalb des Klinikgrenzwertes	Abbruch der Behandlung
Pulmonal	
Chemotherapieassoziierte Pneumonie ≥ Grad 2	Abbruch der Behandlung
Hepatisch (unter Therapie mit Docetaxel)	
Erhöhung der Transaminasen (GOT oder GPT) > 1,5fach oder der alkalischen Phosphatase > 2,5fach der oberen Normalwerte	Reduktion der Chemotherapie um 1 Stufe

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Erhöhung des Serumbilirubins > oberer Normalwert, oder der Transaminasenwerte > 3,5fach oder der alkalischen Phosphatase 6fach der oberen Normalwerte	Kein Fortführen der Behandlung mit Docetaxel, ggf. Umstellung auf FEC (500/100/500) für die noch ausstehenden Zyklen
Andere gravierende Organtoxizität	
CTC -Grad ≥ 3 (außer Alopezie, Übelkeit und Erbrechen)	Reduktion der Chemotherapie um **1 Stufe (**nach Ermessen des Prüfarztes)
CTC -Grad 4	Abbruch der Behandlung

Sollten schwerwiegende Toxizitäten (Grad III und IV) auch nach Reduktion der Chemotherapie-Dosierung auftreten, sollte zur Absprache des weiteren therapeutischen Vorgehens Rücksprache mit der Studienleitung genommen werden.

8.1.9. Begleittherapie

- Da Übelkeit und Erbrechen regelmäßig nach der Verabreichung der genannten Zytostatika auftreten, sollte eine antiemetische Prophylaxe mit 5-HT-3-Antagonisten verabreicht werden.
- G-CSF Gabe gemäß der in Kapitel 8.1.6 definierten Kriterien.
- Die palliative und supportive Behandlung von mit der Tumorerkrankung zusammenhängenden Symptomen wird allen Patienten im Rahmen dieser Studie angeboten werden.
- Keine anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen dürfen während der Verabreichung der Studienmedikamente gegeben werden.

8.1.10. Kontrolluntersuchungen

Maximal **2 Wochen** vor Randomisation:

- Anamnese, Klinische Untersuchung, Begleitmedikation, Begleiterkrankungen, Größe, Gewicht
- Aktivitätsstatus (ECOG),
- EORTC QLQ-C30 + BR23 Lebensqualitätsfragebogen
- EKG
- LVEF
- Labor:
- Blutbild, Diff. Blutbild
- Bilirubin, GOT, GPT, yGT, AP, Kreatinin, Natrium, Kalium, Gerinnung (PTT, INR), Albumin, Protein
- Schwangerschaftstest bei prämenopausalen Frauen
- Blutentnahme für translationales Forschungsprogramm (vor dem ersten Zyklus)

Maximal **5 Wochen** vor Randomisation:

- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen
- Ganzkörperszintigraphie
- Ultraschall Leber

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Tabelle 1 Zusammenfassung der notwendigen Untersuchungen:

Zeitpunkt Untersuchung	**Vor Beginn der Therapie** (max. 2 Wochen vor Randomisation)	**Vor jedem Zyklus**	**4 Wochen nach letzter Chemotherapie**	**6 Wochen nach letzter Strahlen-therapie**	**Follow-up alle 3 Mon. (2a), alle 6 Mon. (3a)**
Demographische Daten	**X**				
Ein- und Ausschlusskriterien	**X**				
Pat.Einverständniserklärung	**X**				
Registrierung/Randomisation	**X**				
Anamnese	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Klinische Untersuchung	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Größe, Gewicht	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Begleitmedikation	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Begleiterkrankungen	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Aktivitätsstatus (ECOG)	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
EORTC QLQ-C30 + BR23 Lebensqualitätsfragebogen	**X**	Vor Zyklus 4	**X**	**X**	**X**
Blutentnahme für MRD-Surveillance (SUCCESS-B-Studie)	**X**		**X**		
Blutentnahme für translationale Forschung der Altto-Studie (falls Pat. daran teilnimmt)			**X** (vor Beginn der Therapie in der Altto-Studie)		Woche 13 und Monat 18 nach Beginn der Therapie in der Altto-Studie und im Falle eines Rezidivs
Blutbild, Diff. Blutbild	**X**	1 - 2 x / Woche	**X**		**b.B.**
Natrium, Kalium	**X**	**X**	**X**		**b.B.**
Kreatinin	**X**	**X**	**X**		**b.B.**
Bilirubin, GOT, GPT, γGT, AP	**X**	**X**	**X**		**b.B.**
Albumin, Eiweiß	**X**		**X**		
INR, PTT	**X**		**X**		
Schwangerschaftstest (prämenop.)	**X**				
EKG, LVEF	**X**		**X**		**Zwei Jahre nach Therapieende**
Bildgebung (bis 5 Wochen vor Randomisation): Lebersono, Knochenszinti, Röntgen-Thorax	**X**				bei klinischer Symptomatik
Toxizität (NCI)		**X**	**X**	**X**	**X**
Überlebens-/Rezidivstatus			**X**	**X**	**X**
Mammographie					**Alle 6/12 Monate gem. Nachsorgricht-linien**

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.1.11. Translationales Forschungsprogramm (Minimal Residual Disease im peripheren Blut):

Zu drei Zeitpunkten im Verlauf der adjuvanten Therapie werden Blutproben zur Bestimmung von Tumormarkern und zirkulierenden Tumorzellen im peripheren Blut untersucht. Es werden ca. 50 ml Blut in den zur Verfügung gestellten Blutröhrchen (1 Kästchen pro Blutentnahme) zu den folgenden Zeitpunkten entnommen:

- 1. BE: Vor Beginn der Chemotherapie
- 2. BE: 28 Tage nach Ende der Chemotherapie (vor Beginn der Anschlusstherapie)
- 3. BE: nur im Falle eines Rezidives

Die Proben werden nach Blutentnahme in Ihrem Zentrum abgeholt. Bitte kontaktieren Sie für einen umgehenden Transport rechtzeitig telefonisch das Transportunternehmen (Tel-Nr. siehe Aufdruck auf Karton). Die dafür nötigen Frachtbriefe pro Sendung erhalten sie mit dem TraFo-Material.

Ansprechpartner Tumorimmunologisches Labor:

Universitätsfrauenklinik München – Campus Innenstadt
Tumorimmunologisches Labor
Dr. B. Rack / Fr. S. Hofmann
Phone: 089 – 5160 - 4239
Fax: 089 – 5160 - 4339

Möglichst keine Abnahme und Versendung vor Wochenende und Feiertagen, um eine umgehende Verarbeitung zu gewährleisten.

Falls Ihre Patientin an der Altto-Studie der BIG-Studiengruppe teilnimmt, sind folgende Blutentnahmen im Rahmen des translationalen Forschungsprogramms dieser Studie vorgesehen: Zu Beginn der Therapie in der Altto-Studie, 13 Wochen nach Beginn der Therapie, 18 Monate nach Beginn der Therapie sowie im Fall eines Rezidives.

8.1.12. Studienmedikation:

Folgende Medikamente werden kostenfrei zur Verfügung gestellt, solange keine Zulassung besteht:

- Gemcitabine (Gemzar®)

Die Bestellung erfolgt automatisch bei der Randomisation durch ALCEDIS.
Der Versand an die Apotheke des Prüfzentrums wird damit automatisch in die Wege geleitet.

Diese Studie wird unterstützt von den Firmen Sanofi Aventis, Lilly, Chugai, Novartis und Veridex.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.2 Lebensqualitätserhebung (German)

EORTC QLQ-C30 (version 3.0) **Patientinnen-Nr. ….Zentrums-Nr. …..**

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Ihr Geburts Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4.	Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5.	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6.	Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7.	Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8.	Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9.	Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10.	Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11.	Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12.	Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13.	Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14.	War Ihnen übel?	1	2	3	4

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Patientinnen-Nr. ~ **Zentrums-Nr.** ~ **Datum** ~

Während der letzten Woche:

		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
15.	Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16.	Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17.	Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18.	Waren Sie müde?	1	2	3	4
19.	Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20.	Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21.	Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22.	Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23.	Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24.	Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
28.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1 2 3 4 5 6 7
sehr schlecht ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1 2 3 4 5 6 7
sehr schlecht ausgezeichnet

© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Alle Rechte vorbehalten. Version 3.0

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

EORTC QLQ – BR23

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

Während der letzten Woche:	**Überhaupt nicht**	**Wenig**	**Mäßig**	**Sehr**
31. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
32. War Ihr Geschmacksempfinden beim Essen oder Trinken verändert?	1	2	3	4
33. Schmerzten Ihre Augen, waren diese gereizt oder tränten sie?	1	2	3	4
34. Haben Sie Haarausfall?	1	2	3	4
35. Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?	1	2	3	4
36. Fühlten Sie sich krank oder unwohl?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Hitzewallungen?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Kopfschmerzen?	1	2	3	4
39. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
40. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich?	1	2	3	4
41. Fanden Sie es schwierig, sich nackt anzusehen?	1	2	3	4
42. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
43. Waren Sie wegen Ihres künftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4

Während der letzten <u>vier</u> Wochen:	**Überhaupt nicht**	**Wenig**	**Mäßig**	**Sehr**
44. Wie sehr waren Sie an Sex interessiert?	1	2	3	4
45. Wie sehr waren Sie sexuell aktiv?	1	2	3	4
Nur ausfüllen, wenn Sie sexuell aktiv waren:				
46. Wie weit hatten Sie Freude am Sex?	1	2	3	4

Bitte wenden

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Patientinnen-Nr.~ Zentrums-Nr.~ Datum ~

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
47. Hatten Sie Schmerzen in Arm oder Schulter?	1	2	3	4
48. War Ihr Arm oder Ihre Hand geschwollen?	1	2	3	4
49. War das Heben oder Seitwärtsbewegen des Arms erschwert?	1	2	3	4
50. Hatten Sie im Bereich der betroffenen Brust Schmerzen?	1	2	3	4
51. War der Bereich Ihrer betroffenen Brust angeschwollen?	1	2	3	4
52. War der Bereich der betroffenen Brust überempfindlich?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Hautprobleme im Bereich der betroffenen Brust (z.B. juckende, trockene oder schuppende Haut)?	1	2	3	4

© Copyright 1994 EORTC Study Group on Quality of Life. Alle Rechte vorbehalten. Version 1.0

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.3 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status

Activity Status	Description
0	Asymptomatic, fully active, and able to carry on all predisease performance without restrictions
1	Symptomatic, fully ambulatory but restricted in physically strenuous activity and able to carry out performance of a light or sedentary nature, eg, light housework, office work
2	Symptomatic, ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50 % of waking hours: in bed less than 50 % of day
3	Symptomatic, capable on only limited self-care, confined to bed or chair more than 50 % of waking hours, but not bedridden
4	Completely diabled. Cannot carry on any self-care. Totally bedridden
5	Dead

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.4 TNM Staging for Breast Carcinoma

The tumor stage at primary diagnosis will be classified according to the UICC tumor-node-metastasis (TNM) classification(436)

Primary tumor (T)	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductal carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobular carcinoma in situ
Tis (Paget)	Paget's disease of the nipple with no tumor
	Note: Paget's disease associated with a tumor is classified according to the size of the tumor.
T1	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension
T1mic	Microinvasion ≤ 0.1 cm in greatest dimension
T1a	Tumor > 0.1 cm but not > 0.5 cm in greatest dimension
T1b	Tumor > 0.5 cm but not > 1 cm in greatest dimension
T1c	Tumor > 1 cm but not > 2 cm in greatest dimension
T2	Tumor > 2 cm but not > 5 cm in greatest dimension
T3	Tumor > 5 cm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to (a) chest wall or (b) skin, only as described below
T4a	Extension to chest wall, not including pectoralis muscle
T4b	Edema (including peau d'orange) or ulceration of the skin of the breast, or satellite skin nodules confined to the same breast
T4c	Both T4a and T4b
T4d	Inflammatory carcinoma
Regional lymph nodes (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, previously removed)
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in movable ipsilateral axillary lymph node(s)
N2	Metastases in ipsilateral axillary lymph nodes fixed or matted, or in clinically apparent* ipsilateral internal mammary nodes in the absence of clinically evident axillary lymph node metastasis
N2a	Metastasis in ipsilateral axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
N2b	Metastasis only in clinically apparent* ipsilateral internal mammary nodes and in the absence of clinically evident axillary lymph node metastasis
N3	Metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node(s), or in clinically apparent* ipsilateral internal mammary lymph node(s) and in the presence of clinically evident axillary lymph node metastasis; or metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
N3a	Metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node(s) and axillary lymph node(s)
N3b	Metastasis in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
N3c	Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)
Regional lymph nodes (pN)†	
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, previously removed or not removed for pathologic study)
pN0	No regional lymph node metastasis histologically, no additional examination for isolated tumor cells‡
pN0(i−)	No regional lymph node metastasis histologically, negative IHC
pN0(i+)	No regional lymph node metastasis histologically, positive IHC, no IHC cluster > 0.2 mm
pN0(mol−)	No regional lymph node metastasis histologically, negative molecular findings (RT-PCR)
pN0(mol+)	No regional lymph node metastasis histologically, positive molecular findings (RT-PCR)
pN1mi	Micrometastasis (> 0.2 mm, none > 2.0 mm)
pN1	Metastasis in one to three axillary lymph nodes and/or in internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent§
pN1a	Metastasis in one to three axillary lymph nodes
pN1b	Metastasis in internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent§
pN1c	Metastasis in one to three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent§,‖
pN2	Metastasis in four to nine axillary lymph nodes, or in clinically apparent* internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastasis
pN2a	Metastasis in four to nine axillary lymph nodes (at least one tumor deposit > 2.0 mm)
pN2b	Metastasis in clinically apparent* internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastasis
pN3	Metastasis in 10 or more axillary lymph nodes, or in infraclavicular lymph nodes, or in clinically apparent* ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes with clinically negative microscopic metastasis in internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastasis in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit > 2.0 mm), or metastasis to the infraclavicular lymph nodes
pN3b	Metastasis in clinically apparent* ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent§
pN3c	Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
Distant metastasis (M)	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.5 Informed Consent Document (German)

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Prüfstelle:
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Campus Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

Ludwig Maximilians Universität München

Prüfarzt: _____

SUCCESS B

Patienteninformation

zur Teilnahme an der Studie mit dem Namen

Vergleichende Untersuchung einer adjuvanten Gemcitabine-Docetaxel Kombinationstherapie sowie einer biologischen Zieltherapie SUCCESS B-STUDIE

(Simultaneous Study of Gemcitabine-Docetaxel Combination adjuvant treatment, as well as Biological Targeted Treatment SUCCESS B-Trial)

EUDRACT-Nr.-2007-001094-29

Patientin: _____

Sehr geehrte Patientin,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Prüfung (Studie) teilzunehmen.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Deshalb schreibt der Gesetzgeber im Arzneimittelgesetz vor, dass neue Arzneimittel klinisch geprüft werden müssen. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Diese klinische Prüfung wird an mehreren Orten in Deutschland durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 800 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch Herrn Prof. Dr. med. H. Sommer, Frauenklinik der LMU – Standort Innenstadt - den Sponsor dieser Studie.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

1. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Bei Ihnen wurde eine Brustkrebserkrankung festgestellt und inzwischen erfolgreich operativ behandelt. Trotz der Entfernung dieses bösartigen Tumors ist nicht mit letzter Sicherheit garantiert, dass nicht noch vereinzelte Tumorzellen an unbekannten Stellen Ihres Körpers ruhen. Es soll deshalb routinemäßig eine Behandlung mit sogenannten Zytostatika, also Medikamenten zur Hemmung der Zellteilung, durchgeführt werden. Dies wird Chemotherapie genannt und dient als vorbeugende Therapie dem Ziel, das Risiko für ein späteres Wiederauftreten der Erkrankung zu verringern.
Das Prinzip der Behandlung mit so genannten Zytostatika ist die Hemmung der Zellteilung, die bei einem bösartigen Tumor in großem Maß und ungeordnet abläuft. Dadurch werden von dieser Therapie vor allem Tumorzellen betroffen, in geringerem Ausmaß jedoch auch gesunde Körperzellen, woraus sich die meisten der unten erläuterten Nebenwirkungen ergeben. Weist der bei Ihnen festgestellte Tumor bestimmte Eigenschaften (Hormonabhängigkeit) auf, wird bei Ihnen automatisch zusätzlich eine antihormonelle Therapie (endokrine Therapie) durchgeführt, die der Standardtherapie außerhalb dieser Studie entspricht.

In der SUCCESS-B-Studie soll eine neue Kombination von Zytostatika (FEC-DG = 5-**F**luorouracil-**E**pirubicin$_{100}$-**C**yclophosphamid - **D**ocetaxel$_{75}$/**G**emcitabine$_{1000\ (d1\ +\ d8)}$) mit einer Standardtherapie (FEC-D = 5-**F**luorouracil-**E**pirubicin$_{100}$-**C**yclophosphamid-**D**ocetaxel$_{100}$) verglichen werden. Das Prüfpräparat ist hierbei Gemcitabine.

Gemcitabine ist ein Arzneimittel in klinischer Erprobung, d. h. es ist von der Behörde für das Stadium Ihrer Krankheit noch nicht zugelassen. Bisher findet es jedoch häufig Anwendung in der Therapie des Blasen- oder Lungenkarzinoms sowie beim fortgeschrittenen Brustkrebs. Wir bieten Ihnen an, die Verabreichung dieser Medikamente im Rahmen dieser wissenschaftlichen Therapieoptimierungsstudie durchzuführen. Alle in der Studie eingesetzten Medikamente haben ihre Wirksamkeit bei der Brustkrebserkrankung bereits erwiesen. Ziel der Untersuchung ist nun festzustellen, welche der Kombinationen in einem Ihrer Situation vergleichbaren Tumorstadium bessere Ergebnisse erzielt.

Bei Ihrem Tumor liegt eine sogenannte HER2-neu-Überexpression vor. Diese zelluläre Eigenschaft Ihres Tumors kann mit einem erhöhten Risiko für ein Wiederauftreten der Erkrankung einhergehen. Daher werden Sie im Anschluß an die Chemotherapie eine leitliniengerechte und zielgerichtete Therapie mit dem Wirkstoff Trastuzumab für ein Jahr alle drei Wochen als Infusion erhalten.

2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wird nach drei Zyklen FEC-Chemotherapie die Gabe von Gemcitabine kombiniert mit Docetaxel mit der alleinigen Gabe von Docetaxel verglichen, einem bereits für die Behandlung von Brustkrebs zugelassenen Arzneimittel. Insgesamt sollen ca. 800 Patientinnen deutschlandweit im Rahmen dieser Studie untersucht werden. Im Falle Ihrer Teilnahme werden Sie entweder die Kombination oder die alleinige Gabe von Docetaxel erhalten. Wenn Sie sich zur Teilnahme an dieser Untersuchung entscheiden, werden Sie nach dem Zufallsprinzip einer von zwei Patientinnengruppen zugeordnet, um Unterschiede im Behandlungserfolg zwischen den untersuchten Therapien möglichst unbeeinflusst von vorbestehenden Einflussfaktoren feststellen zu können. Diese Zuordnung wird computergesteuert von einem zentralen Statistikinstitut vorgenommen und kann nicht von Ihrem behandelnden Arzt beeinflusst werden.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Bei Aufnahme in diese klinische Prüfung wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Dazu gehört insbesondere eine Blutuntersuchung, eine Röntgenaufnahme der Lunge, ein Elektrokardiogramm, eine Ultraschalluntersuchung der Leber sowie eine nuklearmedizinische Aufnahme der Knochen, falls diese Untersuchungen bei Ihnen nicht bereits vorliegen. Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen.

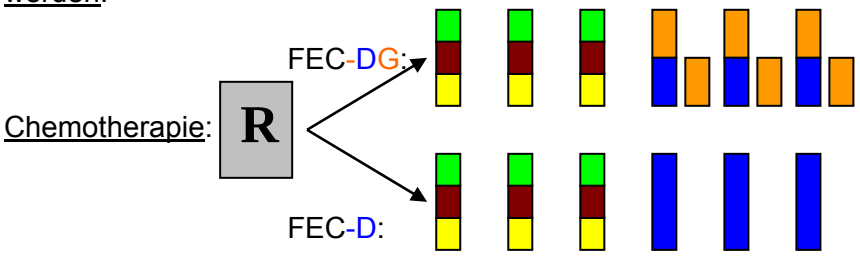
Der weitere Ablauf gestaltet sich dann wie folgt:

3.1. Chemotherapie:

FEC-D-Behandlungsarm: Sie erhalten zunächst 3 Zyklen einer Chemotherapie mit den Substanzen **F**luorouracil, **E**pirubicin und **C**yclophosphamid im Abstand von jeweils 3 Wochen. Anschließend erhalten Sie 3 Zyklen der Substanz **D**ocetaxel, ebenfalls im Abstand von jeweils 3 Wochen. Die geplante Therapiedauer der Chemotherapie beträgt somit insgesamt 18 Wochen. Alle diese Medikamente werden als Infusionstherapie verabreicht.

FEC-DG-Behandlungsarm: Sie erhalten zunächst 3 Zyklen einer Chemotherapie mit den Substanzen **F**luorouracil, **E**pirubicin und **C**yclophosphamid im Abstand von jeweils 3 Wochen. Anschließend erhalten Sie 3 Zyklen der beiden Substanzen **D**ocetaxel und **G**emcitabine, ebenfalls im Abstand von jeweils 3 Wochen, wobei die Gabe von Gemcitabine am ersten und am achten Tag des jeweiligen Zyklus erfolgt. In diesem Fall müssten Sie demnach zweimal pro Zyklus zur Behandlung kommen. Die geplante Therapiedauer dieser Chemotherapie beträgt ebenfalls insgesamt 18 Wochen. Alle diese Medikamente werden als Infusionstherapie verabreicht.

Die beiden Behandlungsarme innerhalb der Studie können schematisch so dargestellt werden:



Zusätzlich erhalten Sie von uns während der Infusionstherapie Medikamente (Dexamethason und 5-HT-Antagonisten), welche die im Rahmen der Chemotherapie auftretende Übelkeit in der Mehrzahl der Fälle lindern.
Zusätzliche Medikamente (auch rezeptfreie), von denen der Prüfarzt noch nichts weiß, dürfen Sie – außer bei Notfällen – nur nach Rücksprache mit Ihrem Prüfarzt einnehmen. Wenn Sie von anderen Ärzten behandelt werden, müssen Sie diese über Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung informieren. Auch Ihr Prüfarzt muss über jede medizinische Behandlung, die Sie durch einen anderen Arzt während der klinischen Prüfung erhalten, informiert werden. Sie erhalten einen Studienausweis, den Sie auch für den Notfall immer mit sich führen sollten

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

3.2. Begleituntersuchungen:

3.2.1. Schwangerschaftstest:

Sofern Sie sich im empfängnisfähigen Alter befinden, wird bei Ihnen vor Beginn der Chemotherapie und vier Wochen nach Ende der Chemotherapie ein **Schwangerschaftstest** durchgeführt. Für die gesamte Dauer der Behandlung muss auf eine sichere Schwangerschaftsverhütung geachtet werden, da die eingesetzten Medikamente stark schädigend für das ungeborene Kind sein können. Als sichere Methoden der Schwangerschaftsverhütung gelten intrauterine Pessare (Kupferspirale) oder eine operative Eileiterunterbindung.

Eine hormonelle Empfängnisverhütung ist bei Ihrer Erkrankung kontraindiziert, auch von einer Hormonspirale oder östrogenhaltigen Vaginalcremes ist dringend abzuraten. Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren behandelnden Arzt, wenn sich zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung der Verdacht auf eine ungewollte Schwangerschaft ergeben sollte.

3.2.2. Regelmäßige Blutbildbestimmungen:

Zwischen den Zyklen sollten Sie mindestens 1mal pro Woche eine **Blutbildbestimmung** bei Ihrem Hausarzt durchführen lassen. Sollte es durch die Chemotherapie zu einem starken Abfall von weißen oder roten Blutkörperchen kommen, so wird Ihnen Ihr Arzt unabhängig vom Therapiearm eine unterstützende Behandlung mit Wachstumsfaktoren empfehlen. Diese Medikamente sind in der Regel in der Lage die Produktion der Blutkörperchen zusätzlich anzuregen. Die Vor- und Nachteile einer solchen Behandlung und die möglichen Nebenwirkungen besprechen Sie bitte mit Ihrem behandelnden Arzt:

3.3. Lebensqualitätserhebung:

Sie erhalten während der Therapie und im weiteren Verlauf einen Fragebogen, den Sie selbständig und in Ruhe ausfüllen sollten. Er dient der Erhebung Ihres Befindens während der Behandlung und dient damit der Auswertung zum Vergleich beider Therapiearme.

3.4. Antihormonelle Therapie:

Wenn bei Ihrem Tumor eine Empfindlichkeit gegenüber den weiblichen Geschlechtshormonen Östrogen und/oder Progesteron (= positiver Hormonrezeptorstatus) festgestellt wurde, empfehlen wir Ihnen auf jeden Fall eine endokrine Therapie im Anschluß an die Chemotherapie.
Bei der endokrinen Therapie erhalten Sie eine antihormonelle Medikation mit **Tamoxifen**, einem Antiöstrogen, oder mit **Letrozol**, einem so genannten Aromataseinhibitor. Wenn Ihre Eierstöcke noch aktiv sind, wird eine zusätzliche Ruhigstellung der Eierstockaktivität mit GnRH-Analoga erwogen werden. Die Auswahl des jeweiligen Medikamentes richtet sich nach dem Aktivitätsstatus Ihrer Eierstöcke, worüber Ihnen Ihr Arzt Auskunft geben kann.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Die antihormonelle Therapie im Anschluss an die Chemotherapie kann schematisch so dargestellt werden:

Tamoxifen 20 mg 1x/d p.o.x 5 Jahre bei prämenopausalen Pat.	
GnRH x 2 Jahre bei prämenopausalen Pat. und bei zusätzlichen Kriterien	
Letrozol 2,5 mg 1x/d p.o.x 5 Jahre bei postmenopausalen Pat.	

3.5. Strahlentherapie:

Entweder nach Abschluss oder nach der Hälfte der Chemotherapie wird bei Ihnen außerdem eine Bestrahlung des Brustdrüsenkörpers oder der Brustwand und gegebenenfalls der Lymphknotenabflussgebiete voraussichtlich erforderlich sein. Dies hängt von Eigenschaften Ihres Tumors ab bzw. vom feingeweblichen Befund. Ob eine Strahlentherapie notwendig ist, und ggf. den genauen Zeitpunkt wird Ihnen Ihr betreuender Arzt mitteilen. Die Bestrahlung wird dabei täglich über den Zeitraum von sechs bis sieben Wochen durchgeführt.

3.6. Zielgerichtete Therapie:

Nach Abschluss der Chemotherapie werden Sie für die Dauer von 52 Wochen (1 Jahr) eine zielgerichtete Therapie (Antikörper) mit dem Medikament Trastuzumab (Herceptin®) erhalten. Das Medikament wird als Infusion im dreiwöchigen Abstand verabreicht (einmalige Startdosis = 8 mg/kg Körpergewicht, ab der zweiten Infusion 6 mg/kg Körpergewicht).

3.7. Nachbeobachtung:

Um den weiteren Verlauf Ihrer Krankheit nach der Therapie zu überprüfen, folgt eine fünfjährige Nachbeobachtungsdauer. Sollten Sie die Nachsorge außerhalb unseres Zentrums durchführen, so werden wir in regelmäßigen Abständen entweder Ihren Hausarzt, den behandelnden Facharzt oder Sie selbst kontaktieren. Während der ersten zwei Jahre sollten Sie in 3-monatigen Abständen eine Nachsorgeuntersuchung vornehmen lassen, in den folgenden drei Jahren alle 6 Monate. Auch nach Beendigung der Studie werden wir Sie gerne weiter betreuen, und eine regelmäßige Tumornachsorge durchführen.

4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Verschiedene klinische Studien haben belegt, dass die Kombination der Standardtherapie (FEC) mit Taxanen (Docetaxel) eine bessere Wirksamkeit aufweist, als FEC alleine. In dieser Studie möchten wir prüfen, ob die Zugabe der Prüfsubstanz (Gemcitabine) die Therapie sinnvoll ergänzen und noch wirksamer machen kann. Weil Gemcitabine in Untersuchungen eine deutlich geringere Rate an Nebenwirkungen gezeigt hat als andere Substanzen, wurde dieses Medikament für die vorliegende Studie als Prüfpräparat ausgewählt. Da die Wirksamkeit des Prüfpräparats jedoch noch nicht erwiesen ist, ist es möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung nicht den erhofften Nutzen haben.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Wenn Sie die Standardtherapie erhalten (FEC-Doc), verändern sich Ihre Behandlungsaussichten durch die Teilnahme an der Studie im Vergleich zur Nichtteilnahme voraussichtlich nicht.Durch die in dem Studienprotokoll detailliert festgelegte Behandlung und durch die geplanten Untersuchungen können Sie von einer besonders sorgfältigen Betreuung ausgehen. Außerdem können die gewonnenen Erkenntnisse zur Verbesserung der Behandlung zukünftiger Patientinnen beitragen.

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

5.1. Chemotherapie:

Unter der Behandlung mit der Chemotherapie können, auch unabhängig von der Teilnahme an der Studie, folgende **Nebenwirkungen** auftreten:

- Ein Absinken der Zahl der Blutzellen (rote und weiße Blutkörperchen, Blutplättchen) ist eine sehr häufige Nebenwirkung. Durch das Spritzen bestimmter Medikamente (Wachstumsfaktoren) kann einem sehr starken Absinken der weißen Blutkörperchen vorgebeugt werden. Selten kann es zu Fieber, Infektionen, Müdigkeit oder Blutungsneigung kommen. In solchen Fällen kann eine Gabe von Blutprodukten, Antibiotika oder anderen Medikamenten oder eine stationäre Aufnahme notwendig werden.
- Übelkeit und Erbrechen treten häufig auf, können aber durch die Gabe entsprechender Begleitmedikation in der Mehrzahl der Fälle verhindert werden.
- Unter Epirubicin können Nebenwirkungen am Herzen auftreten, die zu einer behandlungsbedürftigen oder lebensgefährlichen Herzschwäche führen können. Die ergänzende Zugabe von Trastuzumab nach der Chemotherapie kann dieses Risiko noch potenzieren. Deshalb wird vor Beginn der Chemotherapie als auch vor und während der Behandlung mit Trastuzumab Ihre Herzfunktion überprüft, um ein erhöhtes Risiko für eine Herzschädigung erkennen zu können.
- Elekrolytverschiebungen (Natrium, Kalium, Kalzium etc.) und eine Erhöhung der Harnsäure können eintreten.
- Der Haarverlust ist bei der bei Ihnen vorgesehen Chemotherapie meist vollständig, ein künstlicher Haarersatz wird notwendig sein. Nach Ende der Chemotherapie setzt das Haarwachstum wieder ein.
- Vorübergehende Beschwerden in den Gelenken und Muskeln sind häufig, sprechen aber in den meisten Fällen gut auf eine medikamentöse Therapie an.
- In seltenen Fällen können in Folge der Chemotherapie Zweitkarzinome des blutbildenden Systems auftreten.
- Veränderungen an Zehen- und Fingernägeln sowie Hautveränderungen. Die Veränderungen können zu Nagelablösungen, sowie, in seltenen Fällen, zu chronischen Infektionen im Bereich der Hände und Füße führen.
- Gelegentliche Missempfindungen (wie Kribbeln) und Taubheit an Händen und Füßen, die sich aber in den meisten Fällen zurückbilden
- Häufige Wassereinlagerungen (sog. Ödeme), die sich durch Schwellung vor allem der Beine, selten auch anderer Körperteile äußern. Selten treten diese Wassereinlagerungen so stark auf, dass sie auch zu Flüssigkeitsansammlungen in Lunge und Bauchraum führen. Wir werden Ihnen je nach Ausprägungsgrad der Wassereinlagerungen Medikamente zur deren Verringerung verabreichen.
- Allergische Reaktionen mit Kreislaufsymptomatik treten selten auf.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

5.2. Strahlentherapie:

Als mögliche Nebenwirkungen können Hautreizungen, Gewebswasseransammlungen mit Schwellung des bestrahlten Gebietes, und Allgemeinsymptome, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Über diese Nebenwirkungen werden Sie von Ihrem betreuenden Arzt (Strahlentherapeut) noch gesondert ausführlich aufgeklärt werden.

5.3. Endokrine Therapie:

Während einer Therapie mit **Tamoxifen** können Wechselbeschwerden, wie Hitzewallungen, depressive Verstimmungen, Leistungsminderung und Schlaflosigkeit auftreten. Das grundsätzlich sehr geringe Risiko für eine bösartige Erkrankung der Gebärmutterschleimhaut kann sich minimal erhöhen. Regelmäßige Kontrollen bei Ihrer/m Frauenärztin/arzt werden empfohlen. Unter der Therapie mit **Letrozol** können Wechselbeschwerden, Übelkeit und eine Verminderung der Knochendichte bis hin zu Knochenbrüchen auftreten. Wenn bei Ihrem Tumor eine Empfindlichkeit gegenüber weiblichen Geschlechtshormonen (Östrogenen) festgestellt wurde, und Sie unter 40 Jahre alt sind, oder eine nach der Chemotherapie wiedereinsetzende Periodenblutung haben werden, oder Ihre Hormonwerte auf eine aktive Funktion Ihrer Eierstöcke hindeuten, empfehlen wir Ihnen auf jeden Fall zusätzlich das antihormonelle Medikament **Goserelin** als monatliche Spritze über die Dauer von 2 Jahren. Dieses Medikament führt fast immer zu einem Ausbleiben der monatlichen Regelblutung. Als mögliche Nebenwirkungen einer Therapie mit Goserelin können Blutungsstörungen, Wechselbeschwerden, wie Hitzewallungen, depressive Verstimmungen, Leistungsminderung und Schlaflosigkeit, sowie ebenfalls eine Minderung der Knochendichte auftreten.
Darüber hinaus können die im Rahmen dieser klinischen Prüfung studienbedingt durchgeführten Maßnahmen mit Risiken behaftet sein oder zu Beschwerden führen. Bei jeder Blutentnahme kann es in seltenen Fällen zu Entzündungen im Bereich der Einstichstelle kommen, die zu einer Einschränkung der Beweglichkeit im betreffenden Arm führen kann. Häufig kann auch ein Bluterguss Bereich der Einstichstelle auftreten.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. telefonisch.

Falls Sie sich für die Teilnahme an dieser Studie entscheiden, erhalten Sie einen Patientenausweis, der Informationen über die in der Studie angewendeten Medikamente enthält. Bitte führen Sie diesen stets bei sich und zeigen sie diesen im Bedarfsfall jedem behandelnden Arzt.

5.4. Zielgerichtete Therapie:

Durch die Infusionstherapie mit **Trastuzumab** können insbesondere nach der ersten Gabe grippeartige Symptome auftreten (Schüttelfrost, Gliederschmerzen, Fieber, Müdigkeit). Darüber hinaus besteht das Risiko einer allergischen Sofort- oder Spätreaktion. In seltenen Fällen kann es zur Einschränkung der Herzfunktion kommen, weswegen wir diese vor Beginn der Therapie und im weiteren Verlauf (4 Wochen, 6 Monate sowie 2 Jahre nach Ende der Chemotherapie) mittels Ultraschall untersuchen.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Zur Behandlung Ihrer Erkrankung steht als Standardbehandlung die Gabe von FEC (**F**luorouracil, **E**pirubicin und **C**yclophosphamid) und Docetaxel zur Verfügung.

7. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen oder vor kurzem teilgenommen haben.

Schwangere Frauen dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**.

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Frauen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Davon ausgenommen sind Frauen nach den Wechseljahren oder solche, die operativ sterilisiert wurden. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Im Falle Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Prüfung müssen Sie zuverlässige Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung anwenden.
Sollten Sie während der klinischen Prüfung schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren.

Auch **stillende Frauen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen.**

8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Prüfung eines Arzneimittels sind alle Studienteilnehmer gemäß dem Arzneimittelgesetz versichert. Der Versicherungsschutz erstreckt sich nach den Allgemeinen Versicherungsbedingungen auf alle Gesundheitsschädigungen, die als Folge der klinischen Prüfung während und im Zeitraum bis zu 5 Jahre nach Abschluss Ihrer Teilnahme eintreten. Entsprechend den Allgemeinen Versicherungsbedingungen beträgt die Versicherungssumme höchstens 500.000 Euro pro Person. Ersetzt wird nur ein finanzieller Nachteil; dagegen wird kein Schmerzensgeld gezahlt.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Versicherung:	HDI-Gerling Industrie Versicherung AG Riethorst 2, 30659 Hannover
Ansprechpartner:	Niederlassung Düsseldorf Frau Petra Reiber Am Schönenkamp 45, 40599 Düsseldorf
Telefon:	0211/ 4956 284
Versicherungsnummer:	70 – 005891524 – 6

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Während der Dauer der klinischen Prüfung dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung – außer in Notfällen – nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Prüfarzt unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung muss der Prüfarzt unverzüglich unterrichtet werden. Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen.
Wir weisen Sie insbesondere auf § 3 (zu den Ausschlüssen), § 6 (zum Umfang der Leistungen) und § 14 II (zu Ihren Obliegenheiten) hin.

10. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

11. Kann meine Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig beendet werden?

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, von der Zusage der Teilnahme zurücktreten. In diesem Falle wird Sie der behandelnde Arzt nach bestem Wissen und Gewissen weiterbehandeln. Es entstehen Ihnen hierdurch keinerlei Nachteile. Sie können zu jedem Zeitpunkt unabhängig von der weiteren Studienteilnahme die Blutabnahme ablehnen, oder Ihre Zustimmung zur Untersuchung der Blutproben und/oder die Verwertung der gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse zurückziehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheiden, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

- Unverträglichkeit der Therapie

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

- Fortschreiten des Tumorwachstums

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Prüfung auszuscheiden, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen.
Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, wie und wo Ihre weitere Behandlung stattfindet.

12. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und / oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die von Ihnen im Rahmen dieser Studie entnommenen Blutproben werden ebenfalls mit einer beim Prüfarzt befindlichen Kennziffer verschlüsselt. Die erhobenen Daten dienen ausschließlich der Untersuchung der oben genannten wissenschaftlichen Fragestellung und unterliegen den gleichen datenschutzrechtlichen Bestimmungen, wie die Daten zu Ihrem Krankheitsverlauf.

Sie haben das Recht, Auskunft über die Sie betreffenden aufgezeichneten Angaben und die Ergebnisse Ihrer Untersuchung bzw. Behandlung zu verlangen. Sie können bei unrichtiger Aufzeichnung von Angaben, die Ihre Person betreffen, auch eine Berichtigung dieser Angaben verlangen.
Sollten Sie einer Weiterverarbeitung Ihrer Daten widersprechen, werden keine weiteren Daten über Ihre Person zum Zweck der o.g. Studie erhoben und aufgezeichnet. Die bis zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Daten müssen aber möglicherweise aus Gründen der Sicherheit anderer Studienteilnehmer/-innen und der Wahrung gesetzlicher Dokumentationspflichten weiter verarbeitet werden. Gleiches gilt für eine von Ihnen verlangte Löschung der Sie betreffenden Angaben.

Nur die Prüfer, besonders geschulte Monitore, welche die korrekte Dokumentation der Daten überwachen, sowie autorisierte Personen in- und ausländischer Gesundheitsbehörden haben im Rahmen der entsprechenden gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen und wissenschaftlichen Zwecken, und Sie werden darin ausnahmslos nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

13. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355
e-mail: klinpruefung@bfarm.de

Diese Studie wurde von der Ethikkommission des Studienleitzentrums (Ludwig-Maximilians-Universität München) begutachtet und zur klinischen Durchführung freigegeben.

Bevor wir Ihnen zur Behandlung raten, haben wir deren Vorteile sorgfältig gegen mögliche Nachteile abgewogen.

Wir sind bemüht die Nebenwirkungen der Therapie durch entsprechende Maßnahmen so gering wie möglich zu halten, und werden Sie kontinuierlich beraten, welchen Beitrag Sie durch Ihr Verhalten dazu leisten können. Sollten sich im Laufe Ihrer Behandlung neue Erkenntnisse ergeben, die eine Weiterführung der Therapie beeinflussen könnten, so werden wir Sie darüber informieren. Wir stehen Ihnen jederzeit für Fragen zur Verfügung.

Dieser Aufklärungsbogen dient Ihrer Information. Sie sollten ihn behalten und bei Ihren Unterlagen aufbewahren.

Name(n) des/der Ansprechpartner für die Studie an Ihrem Krankenhaus:

_____

Telefonnummern, unter denen die Ansprechpartner erreicht werden können:

_____

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Prüfstelle:
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Campus Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese
Prüfarzt: _____

Ludwig Maximilians Universität München

LMU

SUCCESS B

Patienteninformation

zur Teilnahme am

Translationalen Forschungsprogramm der SUCCESS B-STUDIE

EUDRACT-Nr.-2007-001094-29

Patientin: _____

Sehr geehrte Patientin,

begleitend zur klinischen Therapieprüfung bieten wir Ihnen die Untersuchung Ihres Blutes und Tumorgewebes an. Die Teilnahme an der klinischen Therapiestudie ist für Sie jedoch unabhängig von Ihrer Teilnahme an diesem Forschungsprogramm möglich. Dabei wird Ihnen zu mehreren Zeitpunkten vor und nach der Chemotherapie, 13 Wochen und 18 Monate nach Beginn der zielgerichteten Therapie sowie ggf. auch bei einem Wiederauftreten des Tumors zu einem späteren Zeitpunkt, jeweils ca. 50 ml Blut entnommen dessen Untersuchung der Erforschung von Möglichkeiten dient, Tumorreste frühzeitig festzustellen. Es ist geplant, Zellen Ihres Köpers (z.B. aus dem Blut, bzw. Tumorgewebe) auf Eigenschaften hin zu untersuchen, die eine Einschätzung der Prognose der Erkrankung und der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen der Therapie zukünftig zulassen. Ziel dieser Untersuchungen ist es, einen Zusammenhang zwischen den im Blut und in den Tumorproben untersuchten Faktoren auf der einen Seite, und den klinischen Ergebnissen auf der anderen Seite, herzustellen.

Diese Untersuchungen beinhalten u.a.:

- die Suche nach isolierten Tumorzellen
- die Suche nach zirkulierenden Genstrukturen, die vom Tumor abstammen
- Untersuchungen der Genstruktur von Blutzellen

Der Nachweis isolierter Tumorzellen und von Genstrukturen, die vom Tumor abstammen, erfolgt mittels Antikörperfärbungen, die dem Nachweis von tumorabhängigen Eiweissstrukturen auf der Zelloberfläche dienen. Von diesen Untersuchungen erhoffen wir uns in Zukunft eine bessere Einschätzung des Risikos für eine Wiederkehr der Tumorerkrankung und des Ansprechens auf die adjuvante Therapie.

Weiterhin werden Ihre Blutproben mittels molekularbiologischer Methoden (PCR) auf Genstrukturen untersucht, die Hinweise auf die Verträglichkeit der Therapie und zu erwartende Nebenwirkungen geben können.

Im Falle Ihres Einverständnisses werden zudem Teile des entfernten Tumors in ein Speziallabor für weitere Forschungszwecke übersandt. Dabei werden sog. Biomarker, also molekulare Bestandteile, wie Zelleiweiß und Nukleinsäuren des Tumorgewebes genauer

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

untersucht. Das gewonnene Material wird zu diesem Zweck langfristig an einer zentralen Sammelstelle aufbewahrt. Durch Unterzeichnung der entsprechenden Einwilligungserklärung, erteilen Sie uns die Erlaubnis, die von Ihnen gewonnenen Proben für oben genannte Untersuchungen zu verwenden und ggf. kooperierenden Institutionen für neue Forschungsvorhaben zur Verfügung zu stellen.

Von all diesen Untersuchungen erhoffen wir uns in Zukunft eine Verbesserung der adjuvanten Therapie, durch eine bessere Abschätzung des Therapieansprechens und der zu erwartenden Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse des Nachweises zirkulierender Tumorzellen werden Ihrem behandelnden Arzt mitgeteilt, wo Sie sie gerne erfragen können. Da diese Untersuchungen derzeit Gegenstand der Forschung sind, ergeben sich für Sie zum jetzigen Zeitpunkt allerdings keine klinischen Konsequenzen aus dem Ergebnis.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Prüfstelle:
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Campus Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese
Prüfarzt: _____

SUCCESS B

Einverständniserklärung

zur Teilnahme an der Studie mit dem Namen

Vergleichende Untersuchung einer adjuvanten Gemcitabine-Docetaxel Kombinationstherapie sowie einer biologischen Zieltherapie SUCCESS B-STUDIE

(Simultaneous Study of Gemcitabine-Docetaxel Combination adjuvant treatment, as well as Biological Targeted Treatment SUCCESS B-Trial)
EUDRACT-Nr.-2007-001094-29

Patientin: _____

Herr/Frau Dr. _____ hat mich heute ausführlich und verständlich über meine Erkrankung, die notwendig werdende systemische Brustkrebsbehandlung, das Prüfmedikament und die Vergleichstherapie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der oben genannten klinischen Prüfung aufgeklärt.
Mit der Behandlung und der wissenschaftlichen Verwendung der im Rahmen der Therapie gewonnenen Blutproben erkläre ich mich einverstanden, behalte mir jedoch vor, jederzeit, ohne Angabe von Gründen, und ohne dass mir Nachteile entstehen, die Einwilligung zu widerrufen. Ich hatte ausreichend Zeit, meine Entscheidung zu überdenken und alle betreffenden Fragen wurden mir ausführlich beantwortet.
Mir ist bekannt, dass eine Patientenversicherung abgeschlossen wurde, und dass eine andere medizinische Behandlung, mit Ausnahme eines medizinischen Notfalles, während der Studie nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt erfolgen darf. Veränderungen meines Gesundheitszustandes werde ich dem Prüfarzt unverzüglich mitteilen.
Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

□ Ich bin mit der Durchführung meiner medikamentösen Brustkrebstherapie im Rahmen der SUCCESS-B Studie einverstanden.
□ Ich möchte außerdem auch am translationalen Forschungsprogramm der Studie teilnehmen und stimme einer zentralen Aufbewahrung der Biomaterialien und deren weiterführenden Untersuchungen sowie wissenschaftliche Auswertung durch Dritte zu.

_____	_____	_____
Name der Patientin	**Unterschrift der Patientin**	**Ort/Datum**

_____	_____	_____
Name aufklärender Arzt/Ärztin	**Unterschrift der Ärztin/des Arztes**	**Ort/Datum**

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Ludwig Maximilians Universität München

Prüfstelle:
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Campus Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

Prüfarzt: _____

SUCCESS B

Einwilligungserklärungen zum Datenschutz

zur Teilnahme an der Studie mit dem Namen

Vergleichende Untersuchung einer adjuvanten Gemcitabine-Docetaxel Kombinationstherapie sowie einer biologischen Zieltherapie SUCCESS B-STUDIE

(Simultaneous Study of Gemcitabine-Docetaxel Combination adjuvant treatment, as well as Biological Targeted Treatment SUCCESS B-Trial)

EUDRACT-Nr.-2007-001094-29

Patientin: _____

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen .Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt, ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Die Zuordnung in eine von zwei Behandlungsgruppen erfolgt nach dem Zufallsprinzip. Diese Zuordnung wird von einem beauftragten Unternehmen** vorgenommen und kann nicht von dem behandelnden Arzt beeinflusst werden.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten/ insbesondere Angaben über meine Gesundheit auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung, nur unter Angabe des Geburtsjahres und pseudonymisiert (=verschlüsselt), weitergegeben werden an:

a) den Auftraggeber (Sponsor)* oder beauftragte Unternehmen** der Studie zur wissenschaftlichen Auswertung, Bewertung von unerwünschten Ereignissen und/ oder Beantragung der Zulassung;

b) die zuständige(n) Behörden(n) (Landesamt oder Bezirksregierung), Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn), Ethik-Kommission und ausländischen Behörden und europäische Datenbanken zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie sowie zur Bewertung von Studienergebnissen und unerwünschter Ereignisse oder zur Beantragung der Zulassung.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

*Anschrift des Auftraggebers: Prof. Dr. H.Sommer
Klinikum der Universität München
I. Frauenklinik-Innenstadt
Maistraße 11
80337 München

**Anschrift beauftragter Unternehmen: Alcedis GmbH
Winchesterstraße 2
35394 Gießen

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors, der zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungs- und Zulassungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der Angaben meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um

a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
b) sicherzustellen, dass schutzwürdige Interessen meiner Person nicht beeinträchtigt werden,
c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.

4. Darüber hinaus bin ich mit der Entnahme, Herauslösung, Untersuchung sowie verschlüsselten Lagerung meines im Rahmen dieser klinischen Studie entnommenen Blutes und Gewebes für den Zweck der Studie durch den/die Studienarzt/-Studienärztin einem Labor der Klinik einverstanden. Ich bin einverstanden, dass das im Rahmen der Studie entnommene Blut ausschließlich im Rahmen der in der Einverständniserklärung geschilderten wissenschaftlichen Untersuchungen in Laboratorien der an der Success-Studie beteiligten Universitätskliniken analysiert wird. Die oben genannten datenschutzrechtlichen Bestimmungen gelten auch für alle Daten, die in Zusammenhang mit diesen Untersuchungen erhoben und gespeichert werden.

5. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

6. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Ein Exemplar der Patienteninformation und – einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

_____	_____	_____
Name der Patientin	**Unterschrift der Patientin**	**Ort/Datum**

Hiermit erkläre ich, den/die o. g. Versuchsteilnehmer/in über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o. g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

_____	_____	_____
Name aufklärende/r Arzt/in	**Unterschrift der Ärztin/des Arztes**	**Ort/Datum**

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.6 Ethical board review

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN ETHIKKOMMISSION

Klinikum der Universität München - Ethikkommission, Marchioninistraße 15 - 81377 München

Alcedis GmbH
Frau E. Heidrich- Lorsbach
Winchesterstr. 2
35394 Gießen

Vorsitzender:
Prof. Dr. G. Paumgartner
Telefon +49 (0)89 7095 - 4609
Telefax +49 (0)89 7095 - 7609
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de

www.med.uni-muenchen.de/Ethikkommission

Postanschrift:
Marchioninistr. 15
D-81377 München

München, 14.04.2008 Dr/ sc

N/ BfArM
N/ beteiligte
Ethikkommissionen
N/ Mitglieder der
Ethikkommission

EudraCT Nr.	-2007-001094-29
Protokoll-Nr.	-SUCCESS B
Titel:	Multizentrische, prospektiv randomisierte Phase III Studie zum Vergleich von FEC Doc-Chemotherapie versus FEC-DocG-Chemotherapie in der adjuvanten Therapie von Patientinnen mit Brustkrebs SUCCESS B- Studie
Sponsor:	Prof. Sommer
Antragsteller:	Alcedis GmbH
LKP:	PD Dr. W. Janni
Projekt- Nr.	395-07

Stellungnahme der Ethikkommission nach §40 Abs. 1, Arzneimittelgesetz (AMG)

Sehr geehrte Frau Heidrich- Lorsbach,

die Ethikkommission der Med. Fakultät der LMU München ist mit der Federführung für die Bewertung der o. g. multizentrischen klinischen Arzneimittelprüfung betraut. Sie hat auf der Basis der eingereichten unten gelisteten Unterlagen beraten. Zur Bewertung haben folgende beteiligte Ethikkommissionen beigetragen:

- EK der Med. Fakultät der LMU München
- EK bei der Landesarztekammer Schleswig-Holstein
- EK des Landesamts für Gesundheit und Soziales Berlin
- EK der Med. Fakultät der Universität Bochum
- EK des Landes Bremen
- EK bei der Landesärztekammer Brandenburg
- EK des Landes Sachsen-Anhalt
- EK der Med. Fakultät Univ. Dresden
- EK der Sächsischen Landesärztekammer
- EK bei der Landesärztekammer Nordrhein
- EK der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. G. Paumgartner (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. D. Kunze, Dr. V. Münch, Prof. Dr. V. Nüssler, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. K. Pfeiler, Dr. Ch. Zach

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

- EK der Landesärztekammer Westfalen- Lippe
- EK bei der Landesärztekammer Saarland
- EK bei der Landesärztekammer Baden- Württemberg
- EK des Universitätsklinikums Tübingen
- EK bei der Landesärztekammer Hessen
- EK der Universität Freiburg
- EK der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern und der Universität Greifswald
- EK bei der Ärztekammer Hamburg
- EK der Universität Ulm
- EK der Med. Fakultät der Univ. Würzburg
- EK bei der Landesärztekammer Niedersachsen
- EK der Medizinischen Hochschule Hannover
- EK der Medizinischen Fakultät der Univ. Heidelberg
- EK bei der Landesärztekammer Thüringen
- EK der Medizinischen Fakultät der Universität zu Kiel
- EK der Universität zu Lübeck
- EK bei der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz
- EK der Universität Marburg
- EK bei der Landesärztekammer Bayern
- EK der Medizinischen Fakultät der TU München.

Die Begutachtung durch die Ethikkommission der Med. Fakultät der LMU München wird mit einer zustimmenden Bewertung abgeschlossen.
Es sind keine Versagensgründe gemäß §42 Abs. 1, Satz 7, Ziffer 1-3 AMG gegeben.

Die oben aufgeführten beteiligten Ethikkommissionen haben der Durchführung an den jeweiligen Prüfzentren zugestimmt:

Herr PD Dr. W. Janni, 1. Frauenklinik der LMU, Maistr. 11, 80337 München (LKP) (HP)
Herr Prof. Dr. H. Sommer
Frau Dr. med. B. Rack
Frau Dr. med. J. Jückstock
Frau Dr. med. E. – M. Genss

Herr Dr. med. D. G. Addissae, Kreiskrankenhaus Delitzsch GmbH, Gynäkologie und Geburtshilfe, Wilhelm-Grune-Str. 5-8 04838 Eilenburg

Herr Dr. med. Bartzke, G. Kreiskrankenhaus Rottweil Frauenklinik Krankenhausstraße 30 78628 Rottweil (HP)
Frau Dr. med. B. Beck
Frau E. Constantinidou

Herr Dr. med. W. Bauer, Schwarzwald- Baar Klinikum Villingen-Schwenningen GmbH Frauenklinik, Vöhrenbacher Str. 25, 78050 Villingen-Schwenningen (HP)
Herr Dr. med. M. Keller
Frau Dr. med. J. Maier- Burgoa
Herr Dr. med. M. Zenz
Frau Dr. N. Rauer

Herr Dr. med. K. Baumann, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Klinik für Gynäkologie, Endokrinologie u. Onkologie, Baldingerstraße, 35043 Marburg (HP)
Frau Dr. med. E. Mann

Herr Dr. med. E. Beck, Städtisches Klinikum Brandenburg, Frauenklinik, Hochstr. 29 14770 Brandenburg (HP)
Frau Dr. med. C. Müller
Frau N. Haeusler

Herr Prof. Dr. med. Th. Beck, Städtisches Klinikum Rosenheim, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Pettenkofer Str. 10, 83022 Rosenheim (HP)

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Frau K. van Schwartzenberg

Herr Prof. Dr. med. M. Beckmann, Universitätsfrauenklinik Erlangen, Frauenklinik Universitätsstraße 21-23 91054 Erlangen (HP)
Herr Dr. Ch. R. Lohberg
Frau Dr. med. J. Engel
Herr Dr. S. Jud
Frau Dr. C. Rauh
Frau Dr. K. N. Nicolaisen- Murmann
Herr Dr. med. M. Lux
Frau Dr. med. H. Kreis
Frau Dr. med. B. Kollmannsberger
Herr Dr. med. M. Schrauder

Frau Dr. med. M. Beha, Praxis Dr. Beha, Gynäkologische Onkologie, Untere Nabburger Straße 24 92224 Amberg

Herr Prof. Dr. med. O. Behrens, Kreiskrankenhaus Rendsburg, Gynäkologie, Lilienstr. 20-28 24768 Rendsburg (HP)
Herr Dr. med. A. Hohn
Herr Dr. med. Th. Maas
Frau W. Schroeter

Frau Dr. med. A. Belau, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Wollweberstr. 1-3 17475 Greifswald (HP)
Frau Dr. med. M. Nehmzow
Frau K. Bartz

Herr Dr. med. J. Bong, Kreiskrankenhaus Emmendingen, Abt. Frauenheilkunde, Gartenstr. 44 79312 Emmendingen (HP)
Frau Dr. C. Riedmann
Karsten Gnauert Frau Liebetrau Katja Ostalb-Klinikum Im Kälblesrain 1-8 73430 Aalen

Herr Dr. med. M. Büchler, St. Johannis Krankenhaus gGmbH, Frauenklinik, Nardinistraße 30 66849 Landstuhl

Frau Dr. med. U. Bückner, Praxis Dr. Bückner, Kurt-Schumacher-Platz 4 44787 Bochum

Frau Dr. med. St. Busch, Praxis Dr. Busch, Gynakologische Praxis. Bei der Marienkirche 6 99974 Mühlhausen

Herr Prof. Dr. med. M. Carstensen, Martin Albertinen-Krankenhaus, Frauenklinik Süntelstr. 11a 22457 Hamburg (HP)
Herr Dr. med. U. Herwig Uwe
Herr O. Katzler
Frau Dr. med. K. R. Schinker

Herr Prof. Dr. med. M. Clemens, Klinikum Mutterhaus der Borromaerinnen, Med. Abt. I Feldstr. 16 54290 Trier (HP)
Herr Dr. med. R. Mahlberg

Herr Dr. med. J. de Waal, Amper Kliniken AG, Krankenhausstraße 15 85221 Dachau (HP)
Herr Dr. med. B. Baier

Herr PD Dr. med. Th. Decker, Gemeinschaftspraxis Dr. Herbrik-Zipp, Dr. Decker, Dr. Nonnenbroich, Wilhelm-Hauff-Straße 41 88214 Ravensburg

Herr Dr. med. H. Deertz, Onkologische Praxis Dr. Deertz, Rüttenscheider Str. 56 45130 Essen

Frau Dr. med. M. Dietrich, Klinikum Fichtelgebirge gGmbH, Marktredwitz, Frauenheilkunde u. Geburtshilfe, Am Schillerhain 1-8 95615 Marktredwitz (HP)
Frau Dr. med. S. Raker

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Frau N. Deuerling
Frau Dr. S. Filin

Frau Dr. med. G. Doering, Gemeinschaftspraxis Dres. Doering, Bismarckstr. 430 28205 Bremen

Herr Dr. med. F. Ebner, Diakoniekrankenhaus Schwäbisch- Hall, Frauenklinik Am Mutterhaus 1 74523 Schwäbisch-Hall (HP)
Frau Dr. med. M. H. Allgeyer
Frau Dr. med. G. Kutschka
Herr Dr. med. A. Seute

Herr Dr. med. H. Eidtmann, Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Brunswiker Str. 10 24105 Kiel (HP)
Herr Ö. Alkasi
Frau I. Eisenhauer

Herr Dr. med. H. Fabriz, Klinikum Weiden i. d. Oberpfalz, Frauenklinik, Sollnerstr. 16 92637 Weiden (HP)
Frau Dr. med. G. Salzl
Herr Dr. med. J. Ring
Frau Dr. med. E. Nuss Elena

Frau Dr. med. T. Fehm, Universitätsfrauenklinik, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Calwerstr. 7 72076 Tübingen (HP)
Frau Dr. med. C. Bachmann Cornelia

Herr Prof. Dr. med. R. Felberbaum, Klinikum Kempten Oberallgau gGmbH, Klinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe, Robert-Weixler-Str. 50 87439 Kempten (HP)
Frau Dr. med. E. B. Jodicke
Frau Dr. med. J. Bühring

Herr Dr. med. W. Fett, Praxis Dr. Fett, Praxis Bergstr. 5-11 42105 Wuppertal

Herr Dr. med. D. Finas, Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Lübeck, Frauenklinik Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck (HP)
Herr Dr. med. A. M. Hornemann
Herr S. Agic
Frau Dr. med. N. Sturm Nina

Herr Dr. med. H. Forstbauer, Gemeinschaftspraxis Dr. Forstbauer & Dr. Ziske Praxis Schloßstr. 18 53840 Troisdorf (HP)
Herr Dr. C. Ziske

Frau Prof. Dr. med. C. Frantzen, Krankenhaus St.Joseph-Stift GmbH, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schwachhauser Heerstraße, 52-54 28209 Bremen (HP)
Frau Dr. med. S. Riemer

Frau Dr. med. S. Freese, DRK Krankenhaus Luckenwalde, Frauenklinik Saarstraße 1 14943 Luckenwalde

Herr Prof. Dr. med. R. Fuchs, St. Antonius-Hospital Abt. Hamatologie/Onkologie Dechant-Deckers-Straße 8 52249 Eschweiler

Herr Prof. Dr. med. habil. B. Gerber, Klinikum Südstadt Rostock Südring 81 18059 Rostock (HP)
Frau Dr. med. S. Zalesskaya Svetlana
Frau N. Schwarz
Herr Dr. med. M. V. Dieterich

Herr Dr. med. M. Glados, Gemeinschaftspraxis Dres. med. M. Glados/ S. Retzlaff, Südwall 20A 48653 Coesfeld

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Herr Dr. med. Th. Göhler Gemeinschaftspraxis Dr. Göhler /Dipl. Med. Dörfel Praxis Leipziger Str. 120, 01127 Dresden (HP)
Herr Dipl. Med. St. Dörfel

Herr Dr. med. B. Göttler, Gemeinschaftspraxis Muhr am See, OSP Muhr am See, Kirchplatz 2 91735 Muhr am See (HP)
Herr Dr. med. G. Schmidt

Herr Dr. med. H. Graf, Klinikum Meiningen GmbH, Brustzentrum Bergstr. 3 98617 Meiningen (HP)
Dr. A. Tauscher
Frau Dr. D. Duepont

Herr Dr. med. G. Graffunder, Gemeinschaftspraxis Dr. Schönleber & Dr. Graffunder, Schloßstraße 28 12163 Berlin

Herr Dr. med. G. Greiner, Klinikum Forchheim Frauenklinik, Krankenhausstr. 10 91301 Forchheim (HP)
Frau Dr. med. Fiedler Jutta Klinikum Forchheim Frauenklinik

Herr Dr. med. L. Hahn, Praxisklinik – Dialysezentrum Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie Wiescherstr. 20 44623 Herne

Herr Dr. G. Hasslbauer, Frauenklinik KKH Aschersleben- Strassfurt, Eislebener Str. 7a, 06449 Aschersleben (HP)
Frau Dr. med. J. Radke- Bergner

Herr Dr. med. G. Heinrich, Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe, Domgasse 1 15517 Fürstenwalde

Herr Dr. med. Ch. Heiss, Klinik am Eichert, Frauenklinik Eichertstraße 3 73035 Goppingen (HP)
Frau U. Lindner
Frau J. Esslinger

Frau Dr. med. K. Heßland, DRK Krankenhäuser Sömmerda und Bad Frankenhausen, Abt. für Gynäkologie und Geburtshilfe, Bahnhofstr. 36 99610 Sömmerda (HP)
Frau D. Kurzke

Herr Prof. Dr. med. H. G. Hoffkes, Klinikum Fulda gAG, MVZ Osthessen GmbH, Tumorklinik Pacelliallee 4 36043 Fulda (HP)
Herr St. Gebhard
Frau Dr. med. A. Distelrath

Frau PD Dr. med. C. Hoß, Kreisklinik Ebersberg gemeinnützige GmbH, Frauenklinik Pfarrer-Guggetzer -Straße 3 85560 Ebersberg (HP)
Frau Dr. med. I. Gröll de Rivera
Frau Dr. Dr. med. B. S. Cevatli-Trimpl
Frau Dr. med. A. Lippert

Herr Prof. Dr. J. Hucke, Bethesda Krankenhaus Wuppertal gGmbH, Frauenklinik, Hainstraße 35 42109 Wuppertal (HP)
Herr Dr. med. U. Füllers
Frau Dr. N. Pausner
Frau N. Yo

Frau Dr. B. Jahns, Paracelsus- Klinik Henstedt- Ulzburg, Wildstedter Str. 134, 24558 Henstedt- Ulzburg (HP)
Frau Dr. med. C. Kratz
Frau C. Montoya
Herr Dr. med. H. Hahn
Herr G. Simone

Frau Dr. M. Just, Gemeinschaftspraxis Just / Schäfer /Görner Welle 20 33602 Bielefeld (HP)

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Herr Dr. med. E. Schäfer
Herr PD Dr. med. M. Görner

Frau Dr. med. B. Kalischefski Bettina, Praxis Dr. Kalischefski, Gynäkologische Onkologie, Bahnfofstr. 4 93449 Waldmünchen

Frau Dr. med. K. Kast, Universitätsklinik Carl Gustav Carus der TU Dresden, Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe / Haus 21 Fetscherstraße 74 01307 Dresden (HP)
Herr Dr. med. A. Gatzweiler
Herr Dr. med. U. Canzler Ulrich
Frau Dr. med. Y. Smago

Frau Dr. med. E. Kettner, Städtisches Klinikum Magdeburg, Klinik für Hämatologie /Onkologie, Birkenallee 34 39130 Magdeburg (HP)
Herr Dr. med. A. Welz
Frau Dr. med. B. Bilsing Bettine

Herr Dr. med. P. Klare, Praxisklinik Dr. Kittel / Dr. Klare / Dr. Wetzel, Brustzentrum Möllendorffstr. 52 10367 Berlin (HP)
Frau Dr. med. C. Kittel
Frau Dr. med. A. Wetzel

Herr Prof. Dr. med. F. Klink, Kreiskrankenhaus Gummersbach GmbH, Frauenklinik, Wilhelm-Breckow-Allee 20 51643 Gummersbach (HP)
Frau O. Radaviciene
Frau Dr. med. A. Weishap
Frau R. Razlaf

Herr Prof. Dr. med. Yon D. Ko, Johanniter Krankenhaus, Hämatologie/Onkologie, Johanniter Straße 3-5 53113 Bonn (HP)
Herr Prof. Dr. med. U. – J. Göhring

Herr Prof. Dr. med. R. Kreienberg, Frauenklinik der Universitat Ulm, Prittwitz Str. 43 89075 Ulm (HP)
Herr Dr. med. Z. Atassi

Herr PD Dr. med. P. Kristen, Kreiskliniken Reutlingen GmbH, Frauenklinik, Steinenbergstr. 31 72764 Reutlingen (HP)
Peter Kristen
Frau Dr. med. K. Kramer
Frau Dr. med. M. Negwer
Herr Dr. med. I. Thalmann
Frau Dr. A. Schönfelder

Herr Dr. med. Th. Kubin, Klinikum Traunstein, Hamatologie- Onkologie, Cuno-Niggl-Straße 3 83278 Traunstein

Herr Prof. Dr. Th. Kühn, Klinikum Esslingen, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Hirschlandstraße 97 73730 Esslingen (HP)
Frau Dr. med. C. Kurz

Herr Prof. Dr. med. H. Kühnle, MHH Medizinische Hochschule Hannover, Gynäkologische Onkologie, Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover (HP)
Herr Dr. med. Ph. W. Sörgel

Herr Dr. med. Th. Kunz, Westküstenklinikum, Frauenklinik, Esmarchstraße 50 25746 Heide (HP)
Frau Dr. med. S. Rauen

Herr Dr. med. H. Lambertz, Klinikum Garmisch-Partenkirchen GmbH, Innere Medizin, Auenstr. 6 82467 Garmisch-Partenkirchen (HP)
Herr Ch. Beer

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Herr Dr. med. D. Lampe, Asklepios Kliniken Weissenfels- Hohenmölsen GmbH, Gynäkologie/Geburtshilfe, Naumburger Str. 76 06667 Weißenfels (HP)
Frau Dr. K. Winkler
Frau C. Deutsch

Herr Dr. med. T. Lantzsch, Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe, Mauerstr. 5 06110 Halle (HP)
Frau Dipl. Med. A. Beck
Frau Dr. med. B. Scheibe
Frau Dr. med. R. Moeller
Frau Dr. med. C. Spohn
Frau Dr. H. P. Schmidt

Herr Prof. Dr. med. H. Leitsmann, Gemeinschaftspraxis Leitsmann / Lenk, Frauenheilkunde und
Geburtshilfe, Goethestr. 21 08060 Zwickau (HP)
Frau I. Lenk

Herr Dr. med. Ch. Lerchenmüller Gemeinschaftspraxis Dres. Wehmeyer/ Lerchenmüller/ Kratz-
Albers, Steinfurter Straße 60 b 48149 Münster (HP)
Herr Dr. med. K Kratz-Albers
Herr Dr. med. J. Wehmeyer

Herr Dr. med. R. Lorenz, Gemeinschaftspraxis Dr. R. Lorenz /N. Hecker, Hagenmarkt 19-20 38100 Braunschweig

Herr Dr. med. K. Lürmann, Klinikum Hoyerswerda gGmbH, Frauenklinik, Maria-Grollmuß-Str. 10 02977 Hoyerswerda (HP)
Frau Dr. med. J. Krupke
Frau MD E. Angelidou

Herr Dr. med. W. Maerz, Klinikum Memmingen, Innere II, Bismarckstr. 23 87700 Memmingen (HP)
Frau Dr. med. J. Lefarth

Herr Dr. med. H. März, Kliniken des Landkreises Berchtesgadener Land GmbH, Gynäkologie, Riedelstraße 5 83435 Bad Reichenhall (HP)
Herr Dr. med. M. Sisol
Herr Dr. med. H. Fellner

Herr Prof. Dr. med. H. G. Meerpohl, St. Vincentius Kliniken Karlsruhe, Abteilung für Frauenheilkunde, Edgar-von-Gierke-Str. 2 76135 Karlsruhe (HP)
Frau Dr. med. A. Stähle
Frau Dr. med. L. Funk

Herr MD D. Mouarrawy, Klinikum Bremerhaven Reinkenheide, Frauenklinik, Postbrookstr. 103 27574 Bremerhaven (HP)
Frau Dr. med. H. Hoffmann- Zobelein
Frau O. Nepscha

Herr Dr. S. Müller, Gemeinschaftspraxis Dr. med. Hahn/ Dr. med. Müller, Endresstraße 14 91522 Ansbach (HP
Herr Dr. med. M. Hahn

Herr Dr. med. R. Müller, Achenbach Krankenhaus, Frauenklinik, Köpenickerstr. 29 15711 Königs Wusterhausen (HP)
Frau Dr. med. M. Weimann
Frau Gatz Frauke

Herr Dr. med. L. Müller, Praxis Dr. Müller, Onkologische SPP Leer, Annenstr. 11 26789 Leer

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Herr Dr. med. Th. Noesselt, Kreiskrankenhaus Hameln, Frauenklinik, Wilhelmstraße 5 31785 Hameln (HP)
Herr Dr. med. D. Jahn
Frau Dr. med. D. Möller

Herr Dr. med. A. Nusch, Gemeinschaftspraxis Dr. N. Kalhori/ Dr. A. Nusch, Praxis Friedrichstr. 311 42551 Velbert (HP)
Herr Dr. med. N. Kalhori

Frau Dr. med. A. Ober, St. Vincenz- Krankenhaus, Frauenklinik, Auf dem Schafsberg, 65549 Limburg

Herr Dr. med. E. Oberlechner, Klinikum Landshut gGmbH, Frauenklinik, Robert-Koch-Straße 1 84034 Landshut

Herr Dr. med. H. Ostertag Horst, Ev.-Luth. Diakonissenanstalt Flensburg, Frauenklinik, Knuthstraße 1 24939 Flensburg (HP)
Frau Dr. med. K. Schütze

Herr Dr. med. J. Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus Spandau, Innere Stadtrandstraße 555 - 561 13589 Berlin

Herr PD Dr. med. G. Räber, DRK - Kliniken Köpenick, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité, Frauenklinik, Salvador- Allende-Straße 2-8 12559 Berlin (HP)
Frau C. Selck Cristin

Herr Dr. med. M. Rezai, Luisenkrankenhaus GmbH & Co. KG, Degerstr. 8 40235 Düsseldorf (HP)
Frau A. Razai
Herr K. Hussaini Kazem
Frau Dr. med. A. M. Darsow
Herr Dr. med. St. Krämer

Herr PD Dr. med. St. Rimbach, Klinikum Konstanz, Gynakologie und Geburtshilfe, Luisenstraße 6 78464 Konstanz

Herr Dr. med. H. Roll, Klinikum Landkreis Tuttlingen, Frauenklinik, Zeppelinstr. 21 78532 Tuttlingen (HP)
Frau Dr. med. S. Balz Silvia
Frau Dr. med. M. Jackle

Herr PD Dr. med. K. Ruffert, eps- early-phase solutions GmbH, Goethestraße 3 B 07743 Jena

Herr Prof. Dr. med. Ch. Salat, Gemeinschaftspraxis Prof. Salat /Dr. Stötzer, Winthirstr. 7 80639 München (HP)
Herr Dr. med. O. Stotzer

Herr Dr. med. E. Schelble, Kliniken Landkreis Sigmaringen GmbH, Geb./Gyn. Abt., Hohenzollernstraße 40 72488 Sigmaringen (HP)
Herr Dr. med. P. Krezdorn

Herr Dr. med. J. Schilling, Praxis Dr. Schilling, Wönnichstr. 64 10317 Berlin (HP)
Frau Dr. med. A. Till

Herr Dr. med. R. Schlag Rudolf, Hämatologie und internistische Onkologie, Pleicherkirchplatz 15 97070 Würzburg

Herr P. Schleicher, Gemeinschaftspraxis Dr. med. Bernhard Schleicher / Peter Schleicher, Breite Strasse 12 92421 Schwandorf (HP)
Herr Dr. med. B. Schleicher

Herr Prof. Dr. med. E. H. Schmidt, DIAKO Ev. Diakonie Krankenhaus gGmbH, Frauenklinik, Gröpelinger Heerstraße 406- 408 28239 Bremen (HP)
Frau Dr. med. M. Bolte

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Frau Dr. A. Kröger
Frau Dr. med. K. Schwarzer

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. mult. W. Schmidt, Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Kirrbergerstr. 9 66421 Homburg/Saar

Herr Prof. Dr. med. P. Schmidt- Rhode, Gynäkologische Praxisklinik Hamburg, Rübenkamp 148 22291 Hamburg

Herr Prof. Dr. med. A. Schneeweiss, Universitätsfrauenklinik, Frauenklinik, Voßstr. 9 69115 Heidelberg (HP)
Herr Dr. F. Marme
Herr Dr. med. J. Rom

Herr Prof. Dr. med. A. Schneider, Charité Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin, Frauen- und Poliklinik, Augustenburger Platz 1 13353 Berlin (HP)
Frau Dr. A. Kleine-Tebbe

Frau Dr. med. I. Schrader, Henriettenstiftung Frauenklinik, Schwemannstraße 17 30559 Hannover (HP)
Frau Dr. A. Thyen
Frau Dr. K. Lübbe

Herr Dr. med. M. Schulze, Praxis Dr. Schulze, Hämatoonkologische Schwerpunktpraxis, Görlitzer Straße 10 A 02763 Zittau

Frau Dr. med. C. Schumacher, St. Elisabeth-Krankenhaus GmbH, Klinik für Brusterkrankungen (Senologie), Werthmannstraße 1 50935 Köln (HP)
Frau Dr. med. I. Overbeck

Frau Dr. med. B. Seifert, Klinikum Itzehoe, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Robert-Koch-Str. 2 25524 Itzehoe (HP)
Frau Dr. med. A. Formell

Herr PD Dr. med. G. Seipelt, Gemeinschaftspraxis Dr. Seipelt & Dr. Koch, Kronberger Str. 38 65812 Bad Soden (HP)
Frau Dr. med. U. Koch

Herr Dr. med. E. Simon, Kreiskrankenhaus Torgau, Frauenklinik, Christianistr. 1 04860 Torgau (HP)
Frau S. Mittrach- Schorin

Frau Dr. med. U. Söling, Gemeinschaftspraxis Siehl & Söling, Jordanstraße 6 34117 Kassel

Frau Dr. med. M. Stauch, Praxis Dr. Stauch, Niederbronner Straße 2 96317 Kronach

Herr Dr. med. C.- Ch. Steffens, Hämatologische Schwerpunktpraxis Stade, Harsefelderstraße 6-8 21680 Stade (HP)
Herr Dr. med. A. Scherpe

Herr Prof. Dr. med. E. Stickeler, Klinikum der Albert-Ludwig- Universität Freiburg, Frauenheilkunde und
Geburtshilfe, Hugstetter Straße 55 79106 Freiburg (HP)
Herr PD Dr. med. D. Watermann

Herr Dr. med. H. Strotkötter, Praxis Dr. Strotkötter, Alter Markt 10 42275 Wuppertal

Herr PD Dr. med. D. Strumberg, Marienhospital Klinikum der Ruhr- Universität Bochum, Medizinische
Klinik III - Hämatologie/Onkologie, Hölkeskampring 40 44625 Herne (HP)
Herr Dr. med. Dr. rer. nat. G. Kummer

Herr Dr. med. B. Stubert, HELIOS-BZ Nordsachsen, Gynäkologie und Geburtshilfe, Leipziger Str. 45 04435 Schkeuditz (HP)

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Frau Dr. med. C. Liebold
Frau S. Schirrmeister
Herr Dr. med. H. Eichler
Herr Dr. med. D. Wolff

Herr Dr. med. J. Terhaag, Kreiskrankenhaus Eggenfelden, Gynäkologie und Geburtshilfe, Simonsöder Allee 20 84307 Eggenfelden (HP)
Herr K. Christl
Frau U. Fröhlich

Herr Prof. Dr. med. H. Tesch, Im Prüfling 17-19 60389 Frankfurt (HP)
Herr PD Dr. med. R. Grunewald Ralf
Herr Prof. Dr. med. W. U. Knauf

Herr Dr. med. habil. G. Tilch, Klinikum Obergöltzsch Rodewisch, Abt. Gynäkologie u.Geburtshilfe, Stiftstraße 10 08228 Rodewisch (HP)
Frau Dr. med. S. Englisch
Frau Dr. med. A. Schlosser

Herr Prof. Dr. med. A. Tulusan, Klinikum Bayreuth, Frauenklinik, Preuschwitzer Str. 101 95445 Bayreuth (HP)
Herr Dr. med. A. Düran

Herr Dr. med. H. Urbanczyk, Städtische Kliniken, Gynäkol.- geburtshilfliche Abt., Ambulanz Mönchbergstraße 41-43 34125 Kassel (HP)
Frau I. Bogdanova

Frau Dr. med. U. Vehling-Kaiser, Praxis Dr. Vehling-Kaiser / Dr. Greif, Ländgasse 132-135 84028 Landshut (HP)
Frau Dr. med. D. Greif

Herr PD Dr. med. C. Villena, Stadtklinik Baden Baden, Gynäkologie und Geburtshilfe, Balger Straße 50 76532 Baden-Baden

Herr Dr. med. von Abel, Klinikum Schwäbisch Gmünd, Wetzgauer Straße 85 73557 Mutlangen (HP)
Frau K. Endriss
Herr Dr. med. E. Schlicht

Herr PD Dr. med. habil. E. Weiss, Krankenhaus Böblingen, Frauenklinik, Bunsenstr. 120 71032 Böblingen (HP)
Frau Dr. med. M. Kittelberger
Frau J. I. Kugel

Herr Dr. med. J. Weiß, Praxis Dr. Weiß Friedrich-Ebert-Straße 12 a 92637 Weiden

Herr Dr. med. J. Weniger, Gemeinschaftspraxis Dr. med. Weniger & Dr. med. Bittrich, Onkologie, Geschwister-Scholl-Str. 6 99085 Erfurt

Herr Dr. med. H. Wiebringhaus, St. Barbara-Klinik Hamm Heessen GmbH, Abteilung Gynäkologie
und Geburtshilfe, Am Heessenerwald 1 59073 Hamm (HP)
Frau Schett Azahr Mehdi

Herr Prof. Dr. W. Wiest, Katholisches Klinikum Mainz, St. Vincenz- u. Elisabeth-Hospital, Frauenklinik, An der Goldgrube 11 55131 Mainz (HP)
Frau Dr. med. D. Cetin
Frau Dr. med. A. Siggelkow
Frau A. Schubert
Herr Dr. med. H. G. Lenhard
Frau Dr. med. U. Henß

Herr Dr. med. J. Wilke, Jakob-Henle-Str. 1 90766 Fürth

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Herr Prof. Dr. A. Wischnik, Zentralklinikum Augsburg, Frauenklinik, Stenglinstr. 2 86156 Augsburg

Frau PD Dr. med. P. Wülfing, Westfälische Wilhelms Universitätsklinik, Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe, Albert-Schweitzer-Straße 33 48149 Münster (HP)
Frau U. Feldmann
Frau Dr. med. J. Tio
Frau F. Hagemann

Herr Dr. med. D. M. Zahm, SRH Wald-Klinikum Gera gGmbH, Brustzentrum Ostthüringen, Straße des Friedens 121 07548 Gera (HP)
Frau Dipl. Med. G. Gad

Herr Dr. T. Zeiser, Abt. Gynakologie u. Geburtshilfe, Asklepios Klinik Bad Oldesloe, Schützenstr. 55, 23843 Bad Oldesloe (HP)
Herr Dr. med. K. Kramaschke

Frau Dr. med. G. Ziemendorff, Klinikum Ludwigsburg, Frauenklinik, Positipostraße 4 71640 Ludwigsburg (HP)
Frau V. Job
Herr Dr. med. J. Kaufhold
Frau Dr. med. C. A. Hanle

Herr Dr. med. J. Zimber, Gemeinschaftspraxis Ehler / Zimber /Brendel / Hoesl, Weiltinger Str. 11 90449 Nürnberg (HP)
Herr Dr. med. O. Maintz
Herr Dr. med. K. Brendel Kurt

Herr Dr. med. H. Zoche, Klinikum Coburg, Frauenklinik, Ketschendorfer Str. 33 96450 Coburg (HP)
Herr Dr. med. J. Reißenweber
Herr Dr. med. Th. Barsch.

Unabhängig vom Beratungsergebnis möchten wir darauf hinweisen, dass die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt beim Leiter der klinischen Prüfung und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten verbleibt.

Eingereichte Unterlagen:

Einreichung 10Dec2007:

Anlage 1: EudraCT-Nummer
Anlage 2: Prüfplan (Version 1.01 vom 01.10.2007)
Anlage 3: Liste der teilnehmenden Zentren
Anlage 4: Prüferinformationen
(Fachinformationen Docetaxel, Gemcitabine, Epirubicin, Cyclophosphamid, Fluorouracil, Femara, Lenograstim)
Anlage 5: Erklärung zur Einbeziehung abhängiger Personen
Anlage 6: Angaben zur Qualifikation des Hauptprüfers/ Leiters der klinischen Prüfung und aller Prüfer und des Prüfzentrums der lokalen Prüfstellen
a) Angaben zur Eignung der Prüfstelle
b) Lebensläufe der Prüfer
c) Studienerfahrung
d) Financial disclosure Statement
Anlage 7: - Teilnehmerinformationen (Patienteninformation, Version 1.01 vom 01.10.2007))
- Einwilligungserklärung (Patienteneinverstandniserklärung, Version 1.01 vom 01.10.2007)
Anlage 8: Versicherungsbescheinigung und Versicherungsbedingungen (Stand: 02/2007)
Anlage 9: Angaben zur Vergütung (Honorierung)
b) Mustervertrag Klinik
(Stand: 10/2007)
Anlage 10: Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Anlage 11: Liste der Bezeichnung und Anschriften der beteiligten Ethikkommissionen (Stand: 11/2007)
Anlage 12: Zusammenfassung des Prüfplans (Synopsis, Version 1.01 vom 01.10.2007)
CD-ROM mit allen Unterlagen in elektronischer Form

Einreichung 20Mar2008:

Antwortschreiben (auf das Schreiben der EK vom 31Jan2008):
Anschreiben PD Dr. W. Janni 12Feb2008
Stellungnahme des BfArM 26Feb2008
Korrekturliste
Modul 2 (mit markierten Änderungen)
Modul 1 (mit markierten Ergänzungen)
CD- ROM mit allen Unterlagen in elektronischer Form
Patienteninformation Version 2.0 15Feb2008
Protokoll Version 2.0 vom 15Feb2008 mit markierten Änderungen
Protokoll Version 2.0 vom 15Feb2008 ohne markierte Änderungen.

Folgende Mitglieder der federführenden Ethikkommission haben an der Beratung des o. g. Antrags mitgewirkt:

Prof. Dr. G. Paumgartner (Vorsitzender, Internist/ Gastroenterologe/ Klinischer Pharmakologe)
Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender, Internist/ Nephrologe/)
Prof. Dr. H. U. Gallwas (Jurist)
Prof. Dr. D. Kunze (Pädiater)
Frau Dr. V. Mönch (Apothekerin)
Prof. Dr. V. Nüßler (Internist/ Onkologe)
Prof. Dr. R. Penning (Rechtsmediziner)
Prof. Dr. K. Hahn (Nuklearmediziner, Radiologe)
Prof. Dr. K. J. Pfeifer (Radiologe)
Dr. Ch. Zach (Diplom- Physiker).

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. G. Paumgartner
Vorsitzender der Ethikkommission

Die Ethikkommission der Med. Fakultät der LMU München ist nach Landesrecht gebildet und nach GCP-ICH zusammengesetzt. Sie arbeitet entsprechend GCP-V.

GESAMTSEITEN 12

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

LMU | KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN | ETHIKKOMMISSION

Klinikum der Universität München · Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Alcedis GmbH
Frau Dr. I. Santjer-Schnabel
Winchesterstr. 2
35394 Gießen

EINGEGANGEN
-2 Aug. 2010
Erl.....

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon +49 (0)89 5160 - 5191
Telefax +49 (0)89 5160 - 5192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de

www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Pettenkoferstr. 8a
80336 München

Hausanschrift:
Pettenkoferstr. 8
80336 München

München, 29.07.2010 Hb/ cp

EudraCT-Nr.:	**-2007-001094-29**
Protokoll-Nr:	**-SUCCESS B**
Titel:	**Multizentrische, prospektiv randomisierte Phase III Studie zum Vergleich von FEC Doc-Chemotherapie versus FEC-DocG-Chemotherapie in der adjuvanten Therapie von Patientinnen mit Brustkrebs SUCCESS B- Studie**
Sponsor:	**Prof. Sommer**
Antragsteller:	**Alcedis GmbH**
LKP:	**PD Dr. W. Janni**
Projekt- Nr.	**395-07**

Sehr geehrte Frau Dr. Santjer-Schnabel,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 05.07.2010 mit dem Amendment 1 zu der o.g. Studie.

Zur Bewertung haben folgende Unterlagen vorgelegen:

- Annex 2
- Liste der Änderungen_Amendment_SuccussB
- Protokollversion, Version 3.0, Mai 2010
- Modul 1, geänderte Seiten
- Prüfplangenehmigung
- Synopsis zum Studienprotokoll
- Patienteninformation zur Teilnahme an der Studie zur Protokollversion 3.0, Mai 2010
- Patienteninformation zur Teilnahme am Translationalen Forschungsprogamm zur Protokollversion 3.0, Mai 2010
- Einwilligungserklärungen zum Datenschutz zur Protokollversion 3.0, Mai 2010
- Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie zur Protokollversion 3.0, Mai 2010
- Liste der beteiligten Ethikkommissionen
- Fachinformationen (Docetaxel, 12/09; Gemzar, 01/09; Femara 06/09; Granocyte 05/09)
- Zusammenfassung der Änderungen des 1. Amendments, 27.07.2010

Vor dem Hintergrund Ihrer Stellungnahme bestehen keine ethisch-rechtlichen Bedenken gegen dieses Amendment, so dass die schon ausgesprochene ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit weiter Gültigkeit hat.

Die Stellungnahme zu Amendment 1 erfolgte im Benehmen mit den lokal beteiligten Ethikkommissionen.

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. G. Paumgartner (stellv. Vorsitzender), PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. D. Kunze, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. Ch. Zach

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Ich wünsche Ihrer Studie weiterhin einen guten Verlauf.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Dr. Beate Henrikus
Geschäftsstelle Ethikkommission

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN — ETHIKKOMMISSION

Klinikum der Universität München · Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Alcedis GmbH
Frau Dr. I. Santjer-Schnabel
Winchesterstr. 2
35394 Gießen

EINGEGANGEN
-2 Aug. 2010
Erl.....

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon +49 (0)89 5160 - 5191
Telefax +49 (0)89 5160 - 5192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de

www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Pettenkoferstr. 8a
80336 München

Hausanschrift:
Pettenkoferstr. 8
80336 München

München, 29.07.2010 Hb/ cp

EudraCT-Nr.:	**-2007-001094-29**
Protokoll-Nr:	**-SUCCESS B**
Titel:	**Multizentrische, prospektiv randomisierte Phase III Studie zum Vergleich von FEC Doc-Chemotherapie versus FEC-DocG-Chemotherapie in der adjuvanten Therapie von Patientinnen mit Brustkrebs SUCCESS B- Studie**
Sponsor:	**Prof. Sommer**
Antragsteller:	**Alcedis GmbH**
LKP:	**PD Dr. W. Janni**
Projekt- Nr.	**395-07**

Sehr geehrte Frau Dr. Santjer-Schnabel,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 16.07.2010 mit dem Addendum zum Amendment 1 zu der o.g. Studie.

Zur Bewertung haben folgende Unterlagen vorgelegen:
- Liste der Änderungen_Nachtrag_ Decetaxel_2010-07-13 (Addendum zum Amendment 1)
- Geänderte Protokollseiten, Version 3.0, Mai 2010
- Geänderte Seiten Modul 1
- Fachinformation (Taxotere 80 mg, 07/10; Taxotere 20 mg, 07/10)

Vor dem Hintergrund Ihrer Stellungnahme bestehen keine ethisch-rechtlichen Bedenken gegen dieses Addendum so dass die schon ausgesprochene ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit weiter Gültigkeit hat.

Die Stellungnahme zum Addendum erfolgte im Benehmen mit den lokal beteiligten Ethikkommissionen.

Ich wünsche Ihrer Studie weiterhin einen guten Verlauf.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Dr. Beate Henrikus
Geschäftsstelle Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. G. Paumgartner (stellv. Vorsitzender), PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. D. Kunze, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. Ch. Zach

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.7 Insurance policy

09/05 2008 15:36 FAX +49 89 2107 540 HDI-GERLING ☑001

HDI GERLING

HDI-Gerling Industrie Versicherung AG
Ganghoferstraße 39, 80339 München

Klinikum der Universität München
Med. Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe -
Innenstadt
Herrn Professor Dr. Sommer
Maistr. 11
80337 München

Ihr Gesprächspartner:

Doris Meyer
HDI-Gerling
Industrie Versicherung AG
Vertragsservice / M-B
Ganghoferstraße 39
80339 München

Telefon 089/2107-527
Telefax 089/2107-540
doris.meyer@hdi-gerling.de

08.05.2008

Versicherungsschein-Nummer: 70-005891524-6
Versicherungs-Bestätigung zur Probandenversicherung
für die Durchführung nachfolgender klinischen Prüfung im Sinne
§ 40 Absatz 1 Nr. 8 und Absatz 3 AMG
Studien-Titel: „Vergleichende Untersuchung einer adjuvanten Gemcitabine-Docetaxel Kombinationstherapie sowie einer biologischen Zieltherapie SUCCESS-B-STUDIE."

Sehr geehrter Herr Professor Dr. Sommer,

zur Weitergabe an Teilnehmer der o. a. klinischen Prüfung und sonstige Berechtigte bestätigen wir Ihnen, dass mit Wirkung des effektiven Beginns der klinischen Prüfung, frühestens ab dem 08.05.2008, 12 Uhr, zu Gunsten der von der klinischen Prüfung betroffenen Personen (Probanden/Patienten) eine Versicherung im Sinne § 40 Absatz 1 Nr. 8 und Absatz 3 AMG besteht.

Der Versicherungsschutz besteht für die vereinbarte Versicherungsdauer.

Grundlage für den Umfang des Versicherungsschutzes sind die beigefügten „Besondere Vereinbarungen für die Versicherung klinische Prüfungen/Studien" sowie die „Allgemeine Versicherungsbedingungen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln (Probandenversicherung)", Form. PB 570.

Je versicherte Person bilden Euro 500.000,00 die Höchstgrenze für die Leistungen des Versicherers.

Abweichend von Teil B Ziff. 6 II der vorstehend genannten AVB-Probanden beträgt die Höchstleistung für alle Versicherungsfälle aus der o. a. klinischen Prüfung höchstens

Euro 50.000.000,00.

Die Versicherungsleistungen für die einzelnen versicherten Personen ermäßigen sich im entsprechenden Verhältnis, wenn die Summe der einzelnen Versicherungsleistungen diesen Höchstbetrag überschreiten würde.

...

HDI-Gerling Industrie Versicherung AG
www.hdi-gerling.de

Sitz der Gesellschaft: Hannover
Amtsgericht Hannover, HRB 60320
USt-Id-Nr. DE 219828782

Vorsitzender des Aufsichtsrates:
Herbert K. Haas
Vorstand:
Dr. Christian Hinsch (Vors.)
Rolf Aßhoff, Thomas Emmert
Gerhard Heldbrink, Peter Hoffacker
Karl-Gerhard Metzner, Jens Wohlthat
Ulrich Wollschläger

Fax S Von ID: +49 89 2107 540 an: 221110965 09.05.2008 15:38 [00:00:48] OK S.001/002

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

HDI GERLING

Voraussetzung für den Versicherungsschutz ist, dass die Studie spätestens am 31.12.2008 beginnt und dass für die Durchführung der klinischen Prüfung vor deren Beginn ein positives Votum der eingeschalteten Ethikkommission erteilt wird und die zuständige Bundesoberbehörde die Durchführung der klinischen Prüfung genehmigt. Der Versicherungsschutz erlischt jedoch in dem Zeitpunkt, in dem die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde zurück genommen, widerrufen oder ruhend gestellt wird. Demnach besteht für alle Maßnahmen, die im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung bis zum Zeitpunkt der Rücknahme, des Widerrufs oder der Ruhendstellung der zuständigen Bundesoberbehörde durchgeführt wurden, Versicherungsschutz im Rahmen und Umfang des Vertrages.

Versicherungsschutz im Rahmen und Umfang des Vertrages besteht auch für durch die Rücknahme, des Widerrufs oder der Ruhendstellung notwendige Abschlussmaßnahmen (sogenannter follow-up) für bereits in die klinische Prüfung einbezogene Probanden/Patienten, längstens jedoch für 3 Monate ab Wirksamkeit der Rücknahme, des Widerrufs oder der Ruhendstellung.

Versicherungsschutz besteht für die klinische Prüfung gemäß der Fassung der Patienteninformation vom 07.05.2008.

Mit freundlichen Grüßen

Gert Schaufler

Doris Meyer

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.8 Serious Adverse Event (SAE) form

SUCCESS B

Serious Adverse Event (SAE) Form Bericht über schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)
Send to **Study Office** within **24 hours.** Innerhalb von 24 Stunden an das Studiensekretariat, München schicken!
FAX: 089/5160-4715 Bitte in Englisch dokumentieren! (Tel.:089/5160-4170 / -4111)

Study/WS No. Studien-/WS-Nr.	Subject ID Pat.-Nr.	Year of birth Geburtsjahr	Sex Geschlecht m ☐ f ☐ w	Height Größe (cm)	Weight Gewicht (kg)	Week of gestation Schwangerschaftswoche

Observed SAE Beobachtetes SUE: ☐ Initial report Erstmeldung ☐ Follow-up report Folgebericht Start date: aufgetreten am Stop date: beendet am ongoing ☐ andauernd

Reason for SAE classification Grund für die Klassifizierung als SUE:

☐ Death (Date: ___ / ___ / _____) Tod Datum ☐ Life-threatening Lebensbedrohung ☐ Abort/Congenital anomaly Abort/Missbildung ☐ Pregnancy Schwangerschaft ☐ Overdose Überdosierung

☐ Persistent disability Bleibende Schädigung ☐ Hospitalisation Krankenhauseinweisung ☐ Prolongation of hospitalisation Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes ☐ Cancer Neue Krebserkrankung ☐ Important medical event Bedeutsames medizinisches Ereignis

Progress and therapy of the SAE Verlauf und Therapie des SUEs:

It can be useful to add medical reports and/or records on hospital discharge in case of an SAE
Das Beilegen von Arztbriefen und/oder Krankenhausentlassungsbriefen kann im Falle eines SUEs sehr hilfreich sein

Outcome of the SAE Ausgang des SUEs:

☐ recovered wiederhergestellt ☐ recovered with sequelae wiederhergestellt mit Defekt ☐ not yet recovered noch nicht wiederhergestellt ☐ unknown unbekannt

☐ Exitus Tod ☐ Sectio Sektion ☐ yes ja ☐ no (add report, if nec.) nein (ggf. Befund beifügen) Cause of death: Todesursache:

Treatment/Form of Administration (Arzneimittel/Darreichungsform)	Daily dose Tagesdosis	Application Applikation	Start date gegeben von	Stop date gegeben bis	Indication Indikation	Code Causality Code Kausalität*

* **Code Relationship to medication:** 1 = very likely; 2 = probable; 3 = possible; 4 = unlikely; 5 = none
Code Beurteilung Kausalzusammenhang mit Arzneimittel 1 = sehr wahrscheinlich; 2 = wahrscheinlich; 3 = möglich, 4 = unwahrscheinlich; 5 = kein Zusammenhang

Main diagnosis Grunderkrankung:

Concomitant diseases Begleiterkrankungen:

Anamnestic characteristics: Anamnestische Besonderheiten: ☐ Nicotine Nikotin ☐ Alcohol Alkohol ☐ Contraceptives Kontrazeptiva ☐ Pace maker Schrittmacher ☐ Allergies Allergien ☐ Errors of metabolism Stoffwechseldefekte ☐ Drug abuse Arzneimittelabusus

Changes of lab parameters in connection with the SAE (add report, if nec.) Veränderung von Laborparametern im Zusammenhang mit dem SUE (ggf. Befund beifügen):

Name of physician: Name des Arztes
Tel.-No.: Tel. Nr.
Date: Datum:
Field: Fachrichtung
This document has been created electronically and has therefore not been manually signed.
Dieses Dokument wurde elektronisch erstellt und ist daher nicht unterschrieben.
Postcode: PLZ
City: Ort
Hospital Klinik yes ☐ ja no ☐ nein (stamp if applicable) (ggf. Stempel)
Signature: Unterschrift:

Version Juni 2005

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.9 Signatures

8.9.1 Signature of the Clinical Investigator

I confirm that I have read this protocol, I understand it, and I will work according to this protocol and to the ethical principles stated in the latest version of the Declaration of Helsinki, the applicable guidelines for good clinical practices, or the applicable laws and regulations of the country of the study site for which I am responsible, whichever provides the greater protection of the individual. I will accept the monitor's overseeing of the study. I will promptly submit the protocol to applicable ethical review boards. I will provide promptly all the necessary documentation as warranted in this protocol. I will promptly submit the protocol to applicable ethical review boards and the responsible department of government and administration.

_____ _____

Signature of Principal Investigator Date

_____ _____

Signature of Investigator Date

_____

Investigator Name

_____

Name of Facility

_____

Address of Facility

8.9.2 Signatures of the Sponsor and the Biometrist

17.06.2010

Sponsor Prof. Dr. med. H. Sommer Date

LKP Prof. Dr. med. W. Janni Date

14.6.2010

Biometrist T. Zwingers Date

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.10 Product informations (German)

8.10.1 Docetaxel

FACHINFORMATION (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

sanofi aventis

TAXOTERE® 80 mg/4 ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TAXOTERE® 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrates enthält 20 mg Docetaxel als Trihydrat.

Eine Durchstechflasche mit 4 ml Konzentrat enthält 80 mg Docetaxel.

Sonstige Bestandteile:
Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 2 ml Ethanol (1,58 g).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Das Konzentrat ist eine blassgelbe bis bräunlich gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brustkrebs

TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit:
- operablem, nodal positivem Brustkrebs,
- operablem, nodal negativem Brustkrebs.

Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen (siehe Abschnitt 5.1).

TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.

Die TAXOTERE-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.

TAXOTERE ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.

TAXOTERE ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom

TAXOTERE ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.

TAXOTERE ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.

Prostatakarzinom

TAXOTERE ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt.

Adenokarzinom des Magens

TAXOTERE ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.

Kopf-Hals-Karzinome

TAXOTERE ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Anwendung von Docetaxel sollte auf Einrichtungen beschränkt bleiben, die auf die Gabe von zytostatischer Chemotherapie spezialisiert sind, und sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten Onkologen erfolgen (siehe Abschnitt 6.6).

Empfohlene Dosierung

Soweit nicht kontraindiziert, kann zur Behandlung von Brustkrebs, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, Magenkarzinom und Kopf-Hals-Karzinomen eine Begleitmedikation, bestehend aus einem oralen Kortikosteroid wie z. B. Dexamethason 16 mg pro Tag (z. B. 8 mg zweimal täglich) über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4). G-CSF kann prophylaktisch gegeben werden, um die hämatologische Toxizität herabzusetzen.
Zur Therapie des Prostatakarzinoms ist bei gleichzeitiger Gabe von Prednison oder Prednisolon das empfohlene Regime für die Prämedikation mit Dexamethason 8 mg oral, jeweils 12 Stunden, 3 Stunden und 1 Stunde vor der Infusion von Docetaxel (siehe Abschnitt 4.4).

Docetaxel wird als einstündige Infusion alle 3 Wochen gegeben.

Brustkrebs
Bei der adjuvanten Therapie von operablem, nodal positivem und nodal negativem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m² als 1-stündige Infusion nach der Gabe von Doxorubicin 50 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² alle 3 Wochen über 6 Zyklen [TAC-Regime] (siehe hierzu auch „Dosisanpassungen unter der Behandlung").
Zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dosis für die Docetaxel-Monotherapie 100 mg/m². Zur Therapie nicht vorbehandelter Patientinnen werden 75 mg/m² Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin (50 mg/m²) gegeben.

In der Kombination mit Trastuzumab beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 100 mg/m² alle drei Wochen, wobei Trastuzumab wöchentlich gegeben wird. In der Zulassungsstudie wurde mit der Infusion von Docetaxel am Tag nach der ersten Gabe von Trastuzumab begonnen. Die folgenden Gaben von Docetaxel wurden unmittelbar nach Abschluss der Infusion von Trastuzumab gegeben, sofern die vorausgehende Dosis von Trastuzumab gut vertragen wurde. Bezüglich der Dosierung von Trastuzumab siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Trastuzumab.

In der Kombination mit Capecitabin beträgt die empfohlene Dosis für Docetaxel 75 mg/m² alle drei Wochen, kombiniert mit zweimal täglich 1250 mg/m² Capecitabin (innerhalb 30 Minuten nach einer Mahlzeit) über 2 Wochen, gefolgt von einer 1-wöchigen Therapiepause. Zur Capecitabin-Dosisberechnung nach Körperoberfläche siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Capecitabin.

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
Bei chemotherapeutisch nicht vorbehandelten Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom beträgt die empfohlene Dosierung 75 mg/m² Docetaxel, gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin über 30–60 Minuten. Für die Behandlung nach Versagen einer vorausgegangenen, platinhaltigen Chemotherapie wird die Gabe von 75 mg/m² als Monotherapie empfohlen.

Prostatakarzinom
Die empfohlene Dosierung von Docetaxel beträgt 75 mg/m². Es werden zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral kontinuierlich gegeben (siehe Abschnitt 5.1).

Adenokarzinom des Magens
Die empfohlene Dosierung von Docetaxel beträgt 75 mg/m² als 1-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m² als 1- bis 3-stündige Infusion (beide nur an Tag 1), gefolgt von 5-Fluorouracil 750 mg/m² pro Tag als kontinuierliche 24-Stunden-Infusion über 5 Tage, beginnend am Ende der Cisplatin-Infusion. Die Behandlung wird alle 3 Wochen wiederholt. Für die Verabreichung von Cisplatin müssen die Patienten eine Prämedikation mit Antiemetika und eine angemessene Hydratation erhalten. G-CSF sollte prophylaktisch gegeben werden, um das Risiko einer hämatologischen Toxizität herabzusetzen (siehe hierzu auch „Dosisanpassung unter der Behandlung").

Kopf-Hals-Karzinome
Die Patienten müssen eine Prämedikation mit Antiemetika und eine angemessene Hydratation (vor und nach der Verabreichung von Cisplatin) erhalten. G-CSF kann prophylaktisch gegeben werden, um das Risiko einer hämatologischen Toxizität herabzusetzen. Alle Patienten im Docetaxel-haltigen Arm der Studien TAX 323 und TAX 324 erhielten prophylaktisch Antibiotika.

- Induktionschemotherapie, gefolgt von Strahlentherapie (TAX 323)
  Bei der Induktionstherapie eines inoperablen lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich

Juli 2010 323555

012162-C820 – TAXOTERE 80 mg/4 ml – n

1

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

(SCCHN) beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m² als 1-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m² über 1 Stunde am Tag 1, gefolgt von 5-Fluorouracil 750 mg/m² pro Tag als kontinuierliche Infusion über 5 Tage. Dieses Regime wird alle 3 Wochen für 4 Zyklen verabreicht. Im Anschluss an eine Chemotherapie sollten die Patienten eine Strahlentherapie erhalten.

- Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie (TAX 324)
  Bei der Induktionstherapie von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom (nicht resezierbar, geringe Wahrscheinlichkeit einer chirurgischen Heilung und angestrebter Organerhalt) im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN) beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m² als 1-stündige intravenöse Infusion am Tag 1, gefolgt von 100 mg/m² Cisplatin, das als 30-minütige bis 3-stündige Infusion verabreicht wird, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 1000 mg/m² 5-Fluorouracil pro Tag von Tag 1 bis Tag 4. Dieses Regime wird alle 3 Wochen über 3 Zyklen verabreicht. Im Anschluss an eine Chemotherapie sollten die Patienten eine Chemoradiotherapie erhalten.

Bezüglich der Dosisanpassungen von Cisplatin und 5-Fluorouracil siehe die entsprechenden Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel.

Dosisanpassung unter der Behandlung

Allgemeines

Docetaxel sollte erst angewendet werden, wenn die Neutrophilenzahl mindestens ≥ 1500 Zellen/mm³ beträgt.

Bei Patienten, die während einer Docetaxel-Therapie entweder an einer Neutropenie mit Fieber litten, Neutrophilenzahlen von < 500 Zellen/mm³ länger als eine Woche aufwiesen, an schweren oder kumulativen Hautveränderungen oder an einer schweren peripheren Neuropathie litten, sollte die Dosierung von Docetaxel von 100 mg/m² auf 75 mg/m² und/oder von 75 auf 60 mg/m² verringert werden. Zeigt der Patient bei 60 mg/m² weiterhin die beschriebenen Symptome, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Adjuvante Therapie von Brustkrebs

Bei Patientinnen, die Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) zur adjuvanten Therapie von Brustkrebs erhalten, sollte eine primäre G-CSF-Prophylaxe in Betracht gezogen werden. Bei Patientinnen, die an febrilen Neutropenien und/oder neutropenischen Infektionen leiden, sollte die Docetaxel-Dosis in allen folgenden Zyklen auf 60 mg/m² reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Bei Patientinnen, bei denen eine Stomatitis Grad 3 oder 4 auftritt, sollte die Dosis auf 60 mg/m² reduziert werden.

In Kombination mit Cisplatin

Bei Patienten, die zunächst 75 mg/m² Docetaxel in Kombination mit Cisplatin erhalten und deren tiefste Thrombozytenzahl im vorherigen Behandlungszyklus bei < 25000 Zellen/mm³ lag, bei Patienten, die an einer febrilen Neutropenie leiden, sowie bei Patienten mit ernsten, nicht hämatologischen Toxizitätserscheinungen sollte die Docetaxel-Dosis in den nachfolgenden Zyklen auf 65 mg/m² verringert werden. Für die Cisplatin-Dosisanpassung siehe die entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

In Kombination mit Capecitabin

- Zur Dosisanpassung von Capecitabin siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Capecitabin.
- Bei Patientinnen, bei denen erstmals eine Grad-2-Toxizität auftritt, die zum Zeitpunkt der nächsten Docetaxel/Capecitabin-Behandlung persistiert, wird die Behandlung hinausgezögert, bis eine Rückbildung auf Grad 0 – 1 erreicht worden ist, und dann mit 100 % der ursprünglichen Dosis fortgesetzt.
- Bei Patientinnen, die zu irgendeinem Zeitpunkt des Behandlungszyklus zum zweiten Mal eine Grad-2-Nebenwirkung oder zum ersten Mal eine Grad-3-Nebenwirkung entwickeln, sollte die Behandlung hinausgezögert werden, bis eine Rückbildung auf Grad 0 – 1 erreicht worden ist, und dann mit 55 mg/m² Docetaxel fortgesetzt werden.
- Beim Auftreten irgendwelcher weiterer Nebenwirkungen oder irgendeiner Grad-4-Toxizität setzen Sie die Docetaxel-Behandlung ab.

Bezüglich der Dosisanpassung von Trastuzumab siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Trastuzumab.

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil

Treten trotz Gabe von G-CSF Episoden von febriler Neutropenie, verlängerter Neutropenie oder eine neutropenische Infektion auf, sollte die Dosis von Docetaxel von 75 auf 60 mg/m² reduziert werden. Treten anschließend Episoden komplizierter Neutropenie auf, sollte die Dosis von Docetaxel von 60 auf 45 mg/m² reduziert werden. Im Falle einer Grad-4-Thrombozytopenie sollte die Dosis von Docetaxel von 75 auf 60 mg/m² reduziert werden. Patienten sollten nicht erneut mit weiteren Zyklen von Docetaxel behandelt werden, bis der Wert für die Neutrophilenzahl wieder bei > 1.500 Zellen/mm³ liegt und die Blutplättchenzahl bei > 100.000 Zellen/mm³. Brechen Sie die Therapie ab, wenn diese Toxizitäten andauern (siehe Abschnitt 4.4).

Empfohlene Dosisanpassungen für Toxizitäten bei Patienten, die mit Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) behandelt werden:

Toxizität	Dosisanpassung
Diarrhö Grad 3	1. Episode: Reduktion der 5-FU-Dosis um 20%. 2. Episode: Reduktion der Docetaxel-Dosis um 20%.
Diarrhö Grad 4	1. Episode: Reduktion der Docetaxel- und 5-FU-Dosis um 20%. 2. Episode: Abbruch der Therapie.
Stomatitis/ Mukositis Grad 3	1. Episode: Reduktion der 5-FU-Dosis um 20%. 2. Episode: Keine weitere Gabe von 5-FU für alle folgenden Zyklen. 3. Episode: Reduktion der Docetaxel-Dosis um 20%.
Stomatitis/ Mukositis Grad 4	1. Episode: Keine weitere Gabe von 5-FU für alle folgenden Zyklen. 2. Episode: Reduktion der Docetaxel-Dosis um 20%.

Bezüglich der Dosisanpassungen von Cisplatin und 5-Fluorouracil siehe die entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Patienten, bei denen in den Zulassungsstudien für SCCHN eine komplizierte Neutropenie auftrat (einschließlich verlängerte Neutropenie, febrile Neutropenie oder Infektion), wurde empfohlen, G-CSF (z. B. von Tag 6 – 15) als Prophylaxe für alle nachfolgenden Zyklen einzusetzen.

Besondere Patientengruppen:

Patienten mit verminderter Leberfunktion

Aufgrund von pharmakokinetischen Daten mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m² beträgt die empfohlene Dosis bei Patienten, deren Transaminasen (ALT und/oder AST) auf mehr als das 1,5fache der oberen Normalwerte und alkalische Phosphatase auf mehr als das 2,5fache der oberen Normalwerte erhöht sind, 75 mg/m² Docetaxel (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten, deren Serumbilirubin größer als der obere Normalwert ist und/oder deren Transaminasenwerte (ALT und AST) > 3,5fache der oberen Normalwerte und deren alkalische Phosphatase das 6fache der oberen Normalwerte betragen, kann keine Dosisreduktion empfohlen werden; Docetaxel sollte nicht angewandt werden, es sei denn bei strenger Indikationsstellung.

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens schließt die Zulassungsstudie Patienten mit Transaminasenwerten (ALT und/oder AST) > 1,5fache der oberen Normalwerte und mit alkalischer Phosphatase > 2,5fache der oberen Normalwerte und Bilirubinwerten größer als die oberen Normalwerte aus. Bei diesen Patienten kann keine Dosisreduktion empfohlen werden; Docetaxel sollte nicht angewandt werden, außer bei strenger Indikationsstellung.

Für die anderen Indikationen liegen keine Daten über eine Kombinationsbehandlung mit Docetaxel bei Patienten mit verminderter Leberfunktion vor.

Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TAXOTERE in der Behandlung des Nasopharyngealkarzinoms konnte bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 18 Jahre noch nicht gezeigt werden.

Es gibt keine relevanten Anwendungsmöglichkeiten von TAXOTERE bei pädiatrischen Patienten in den Indikationen Brustkrebs, nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom, Magenkarzinom und Kopf-Hals-Karzinom, ausgenommen bei Typ II

und III von wenig differenzierten Nasopharyngealkarzinomen.

Ältere Patienten

Anhand der in einem großen Kollektiv bestimmten pharmakokinetischen Daten ergeben sich keine speziellen Anweisungen für die Behandlung von älteren Patienten.
In Kombination mit Capecitabin wird für Patienten im Alter von 60 Jahren oder darüber eine Reduzierung der Anfangsdosis von Capecitabin auf 75% empfohlen (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Capecitabin).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Patienten mit einer Neutrophilenzahl <1500 Zellen/mm³.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die für andere Arzneimittel geltenden Gegenanzeigen gelten gleichermaßen für die Kombinationen dieser Arzneimittel mit Docetaxel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Soweit nicht kontraindiziert, können bei Brustkrebs und nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom durch eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid sowohl Häufigkeit und Schweregrad von Flüssigkeitsretentionen als auch der Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen reduziert werden. Hierzu kann z. B. Dexamethason über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel, in einer Dosierung von 16 mg pro Tag (z. B. 8 mg zweimal täglich), verabreicht werden. Bei der Therapie des Prostatakarzinoms besteht die Prämedikation aus Dexamethason oral 8 mg, jeweils 12 Stunden, 3 Stunden und 1 Stunde vor der Infusion von Docetaxel (siehe Abschnitt 4.2).

Blut

Neutropenie ist die häufigste Nebenwirkung von Docetaxel. Der Nadir der Neutrophilen wird im Median nach 7 Tagen erreicht. Dieser Zeitraum kann jedoch bei ausgiebig vorbehandelten Patienten verkürzt sein. Häufige Kontrollen des großen Blutbildes sollten bei allen Patienten, die Docetaxel erhalten, erfolgen. Patienten sollten erst dann einen erneuten Docetaxelzyklus erhalten, wenn sich die Neutrophilenzahl auf mindestens 1500 Zellen/mm³ oder mehr erholt hat (siehe Abschnitt 4.2).

Beim Auftreten einer schweren Neutrozytopenie (<500 Zellen/mm³ über 7 Tage oder länger) während eines Docetaxel-Behandlungszyklus wird für die anschließenden Therapiezyklen eine Dosisreduktion oder die Anwendung geeigneter symptomatischer Maßnahmen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die mit Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (TCF) behandelt wurden, traten febrile Neutropenie und neutropenische Infektionen mit geringerer Häufigkeit auf, wenn diese Patienten eine prophylaktische Gabe von G-CSF erhielten. Die mit TCF behandelten Patienten sollten prophylaktisch G-CSF erhalten, um die Risiken einer schwerwiegenden Neutropenie (febrile Neutropenie, verlängerte Neutropenie oder neutropenische Infektion) herabzusetzen.

Patienten, die TCF erhalten, sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei Patienten, die mit Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) behandelt werden, traten febrile Neutropenien und/oder neutropenische Infektionen in geringerem Ausmaß auf, wenn die Patienten eine primäre G-CSF-Prophylaxe erhalten hatten. Eine primäre G-CSF-Prophylaxe sollte bei Patientinnen in Betracht gezogen werden, die TAC als adjuvante Therapie bei Brustkrebs erhalten, um das Risiko von komplizierten Neutropenien (febrile Neutropenie, verlängerte Neutropenie oder neutropenische Infektion) zu vermindern. Patienten, die TAC erhalten, sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Die Patienten sollten vor allem während der ersten und zweiten Infusion mit Docetaxel wegen möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen streng überwacht werden. Wenige Minuten nach Beginn der Docetaxel-Infusion können Überempfindlichkeitsreaktionen eintreten, so dass die Möglichkeit zur Behandlung von Blutdruckabfall und Bronchospasmen gegeben sein muss. Schwache Symptome wie Rötungen oder vereinzelte Hautreaktionen erfordern keine Unterbrechung der Behandlung. Treten jedoch schwere Reaktionen wie starker Blutdruckabfall, Bronchospasmen oder generalisierte Hautausschläge/Erytheme auf, so ist die Behandlung mit Docetaxel sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Patienten, die unter der Behandlung mit Docetaxel schwere Überempfindlichkeitsreaktionen zeigen, sollten nicht erneut mit Docetaxel behandelt werden.

Hautreaktionen

Lokalisierte Erytheme an den Extremitäten (Handflächen oder Fußsohlen), verbunden mit Ödembildung und gefolgt von Abschuppungen, wurden beobachtet. Über schwerwiegende Symptome wie Exantheme gefolgt von Abschälungen, die zur Unterbrechung oder dem Absetzen der Behandlung mit Docetaxel führten, wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

Flüssigkeitsretention

Patienten mit schweren Flüssigkeitseinlagerungen wie Pleuraerguss, Perikarderguss oder Ascites sollten streng überwacht werden.

Patienten mit verminderter Leberfunktion

Unter der Behandlung mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m² besteht bei Patienten, deren Transaminasen (ALT und/oder AST) auf mehr als das 1,5fache der oberen Normalwerte und alkalische Phosphatase auf mehr als das 2,5fache des oberen Normalwertes erhöht sind, ein erhöhtes Risiko, schwere Nebenwirkungen wie Tod durch Toxizität einschließlich Sepsis und gastrointestinaler Blutungen mit möglichem letalen Ausgang, Neutropenie mit Fieber, Infektionen, Thrombozytopenie, Stomatitis und Asthenie zu entwickeln. Daher wird für Patienten mit erhöhten Leberfunktionswerten eine Dosis von 75 mg/m² Docetaxel empfohlen; zudem sollten vor jedem Behandlungszyklus Leberfunktionstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten, deren Serumbilirubin größer als der obere Normalwert ist und/oder deren Transaminasenwerte (ALT und AST) $>3{,}5$fache der oberen Normalwerte und für die alkalische Phosphatase das 6fache der oberen Normalwerte betragen, sollte Docetaxel nicht angewandt werden, es sei denn bei strengster Indikationsstellung. In dieser Situation kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.
In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens schließt die Zulassungsstudie Patienten mit Transaminasenwerten (ALT und/oder AST) $>1{,}5$fache der oberen Normalwerte und mit alkalischer Phosphatase $>2{,}5$fache der oberen Normalwerte und Bilirubinwerten größer als die oberen Normalwerte aus. Bei diesen Patienten kann keine Dosisreduktion empfohlen werden; Docetaxel sollte nicht angewandt werden, außer bei strenger Indikationsstellung.
Für die anderen Indikationen liegen keine Daten über eine Kombinationsbehandlung mit Docetaxel bei Patienten mit verminderter Leberfunktion vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es liegen keine Daten von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vor, die mit Docetaxel behandelt wurden.

Nervensystem

Das Auftreten schwerer peripherer Neuropathien erfordert eine Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiotoxizität

Herzinsuffizienz wurde bei Patientinnen beobachtet, die Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab erhielten, insbesondere im Anschluss an eine Chemotherapie, die ein Anthracyclin (Doxorubicin oder Epirubicin) beinhaltete. Die Herzinsuffizienz kann mäßig bis schwer sein und zum Tode führen (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn Patientinnen für eine Behandlung mit Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab vorgesehen sind, sollten sie einer Prüfung der Ausgangsherzfunktion unterzogen werden. Die Herzfunktion sollte während der Therapie weiter überwacht werden (z. B. in Abständen von 3 Monaten), um Patientinnen zu identifizieren, die eine kardiale Dysfunktion entwickeln.
Bezüglich weiterer Angaben siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Trastuzumab.

Sonstiges

Sowohl Männer als auch Frauen müssen während der Behandlung kontrazeptive Maßnahmen treffen, Männer mindestens bis 6 Monate nach Beendigung der Therapie (siehe Abschnitt 4.6).

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Zusätzliche Warnhinweise bei Anwendung zur adjuvanten Therapie von Brustkrebs

Komplizierte Neutropenie
Bei Patientinnen, bei denen eine komplizierte Neutropenie auftritt (verlängerte Neutropenie, febrile Neutropenie oder Infektion), sollte die Gabe von G-CSF und eine Dosisreduktion erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Reaktionen
Symptome wie frühzeitiges Auftreten von Abdominalschmerzen und Abwehrspannung, Fieber, Diarrhö, mit oder ohne Neutropenie, können frühe Anzeichen einer schwerwiegenden gastrointestinalen Toxizität sein und sollten unverzüglich untersucht und behandelt werden.

Kongestive Herzinsuffizienz
Patientinnen sollten hinsichtlich des Auftretens von Symptomen einer kongestiven Herzinsuffizienz während der Therapie und während der Folgezeit (*Follow-up*-Periode) überwacht werden.

Leukämie
Bei Patienten, die mit Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) behandelt werden, erfordert das Risiko einer verzögerten Myelodysplasie oder einer myeloischen Leukämie eine hämatologische Nachbeobachtung.

Patientinnen mit mehr als 4 positiven Lymphknoten
Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für TAC bei Patientinnen mit mehr als 4 positiven Lymphknoten konnte in der bislang vorliegenden Interimsanalyse nicht vollständig ausgewertet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patientinnen
Für Patientinnen, die älter als 70 Jahre alt sind, liegen begrenzte Daten für die Behandlung mit Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid vor.

Von 333 Patienten, die in einer Studie zur Therapie des Prostatakarzinoms alle 3 Wochen mit Docetaxel behandelt wurden, waren 209 Patienten 65 Jahre oder älter und 68 Patienten waren älter als 75 Jahre. Bei Patienten, die alle 3 Wochen mit Docetaxel behandelt wurden, traten Nagelveränderungen im Zusammenhang mit der Behandlung bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren, ≥ 10% häufiger auf als bei jüngeren Patienten. Die Häufigkeit von Fieber, Diarrhö, Anorexie und peripheren Ödemen, die in Zusammenhang mit der Behandlung auftraten, war ≥ 10% höher bei Patienten, die 75 Jahre oder älter waren, gegenüber Patienten, die jünger als 65 Jahre waren.

Von den 300 Patienten (davon 221 Patienten in Phase III und 79 Patienten in Phase II), die mit Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil in der Studie zum Magenkarzinom behandelt wurden, waren 74 Patienten 65 Jahre oder älter und 4 Patienten 75 Jahre oder älter. Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAEs) war bei den älteren Patienten im Vergleich zu den jüngeren höher. Bei den folgenden unerwünschten Ereignissen (alle Schweregrade) lag die Häufigkeit bei Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, verglichen mit jüngeren Patienten, um ≥ 10% höher: Lethargie, Stomatitis, neutropenische Infektion. Ältere Patienten, die mit TCF behandelt werden, sollten engmaschig überwacht werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 50 Vol.-% Ethanol (Alkohol). Das sind bis zu 1,58 g (2 ml) pro Durchstechflasche, entsprechend 40 ml Bier oder 17 ml Wein.
Ein gesundheitliches Risiko besteht bei Alkoholkranken und ist zudem bei Schwangeren, Stillenden, Kindern und Hochrisikogruppen, wie z. B. Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie, zu berücksichtigen.

Die Wirkung anderer Arzneimittel kann durch den Alkoholgehalt in diesem Arzneimittel verändert werden.

Im Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen kann das Reaktionsvermögen des Patienten durch den Alkoholgehalt in diesem Arzneimittel beeinträchtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Metabolisierung von Docetaxel durch die gleichzeitige Gabe von Substanzen, die Cytochrom P450-3A induzieren, inhibieren oder von ihm metabolisiert werden (dies kann eine kompetitive Hemmung auslösen), wie z. B. Ciclosporin, Terfenadin, Ketoconazol, Erythromycin und Troleandomycin, modifiziert werden kann. Daraus ergibt sich, dass bei einer gleichzeitigen Therapie mit diesen Arzneimitteln besondere Vorsicht geboten ist, da möglicherweise Wechselwirkungen auftreten können.

Docetaxel besitzt eine hohe Plasmaeiweißbindungsrate (> 95%). Obwohl mögliche *In-vivo*-Wechselwirkungen von Docetaxel mit gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln formell nicht untersucht wurden, zeigen jedoch *In-vitro*-Untersuchungen mit Substanzen mit hoher Proteinbindung, wie Erythromycin, Diphenhydramin, Propranolol, Propafenon, Phenytoin, Salicylat, Sulfamethoxazol und Natriumvalproat, keinen Einfluss auf die Proteinbindung von Docetaxel. Dies gilt auch für Dexamethason. Docetaxel beeinflusst nicht die Bindung von Digitoxin.

Die Pharmakokinetik von Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid wurde durch deren gleichzeitige Gabe nicht beeinflusst. Begrenzte Daten aus einer einzelnen nicht kontrollierten Studie wiesen auf eine Wechselwirkung zwischen Docetaxel und Carboplatin hin. In Kombination mit Docetaxel war die Carboplatin-Clearance etwa 50% höher als in früheren Berichten für die Carboplatin-Monotherapie.

Die Pharmakokinetik von Docetaxel in Gegenwart von Prednison wurde bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom geprüft. Docetaxel wird durch CYP3A4 metabolisiert, und von Prednison ist bekannt, dass es CYP3A4 induziert. Für Prednison wurde kein statistisch signifikanter Effekt auf die Pharmakokinetik von Docetaxel beobachtet.

Docetaxel sollte bei Patienten, die gleichzeitig einen starken CYP3A4-Inhibitor erhalten (z. B. Proteaseinhibitoren wie Ritonavir, Azol-Antimykotika wie Ketoconazol oder Itraconazol), mit Vorsicht verabreicht werden. Eine Wechselwirkungsstudie, die an Patienten durchgeführt wurde, die Ketoconazol und Docetaxel erhielten, zeigte, dass die Docetaxel-Clearance durch Ketoconazol um die Hälfte reduziert wurde. Dies könnte daran liegen, dass Docetaxel hauptsächlich (einzig) über den CYP3A4-Stoffwechselweg metabolisiert wird. Eine reduzierte Toleranz von Docetaxel könnte auftreten, sogar bei geringeren Dosen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine Informationen zum Einsatz von Docetaxel bei Schwangeren. Es konnte gezeigt werden, dass Docetaxel sowohl bei Kaninchen als auch bei Ratten embryo- und fetotoxisch wirkt und bei Ratten die Fruchtbarkeit vermindert. Wie andere zytotoxische Arzneimittel könnte auch Docetaxel bei Schwangeren zu Schäden am Fötus führen. Daher darf Docetaxel während der Schwangerschaft nicht angewandt werden, es sei denn, es ist eindeutig indiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption:

Frauen im gebärfähigen Alter, die Docetaxel erhalten, sollten dahin gehend belehrt werden, dass sie nicht schwanger werden dürfen und dass der behandelnde Arzt umgehend zu informieren ist, sollte dies dennoch eintreten.

Während der Therapie sollte eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

Präklinische Studien zeigten, dass Docetaxel genotoxische Effekte hat und die männliche Fertilität verändern kann (siehe Abschnitt 5.3).

Daher sind Männer, die mit Docetaxel behandelt werden, darauf hinzuweisen, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor der Therapie hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen.

Stillzeit:

Docetaxel ist eine lipophile Substanz; es ist jedoch nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der potenziellen unerwünschten Wirkungen auf den Säugling muss daher das Stillen für die Dauer der Therapie mit Docetaxel unterbrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, welche möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Gabe von Docetaxel zurückzuführen sind, wurden beobachtet bei:

- 1312 Patienten, die 100 mg/m² Docetaxel als Monotherapie erhielten, bzw. 121 Patienten, die 75 mg/m² Docetaxel als Monotherapie erhielten.
- 258 Patientinnen, die Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin erhielten.

- 406 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Cisplatin erhielten.
- 92 Patientinnen, die Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab erhielten.
- 255 Patientinnen, die Docetaxel in Kombination mit Capecitabin erhielten.
- 332 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon erhielten (nur die klinisch relevanten Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, sind angegeben).
- 1276 Patientinnen (744 und 532 in der TAX-316- und der GEICAM-9805-Studie), die Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielten (klinisch wichtige Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, werden genannt).
- 300 Patienten mit Adenokarzinom des Magens (221 Patienten in Phase III und 79 Patienten in Phase II), die Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil erhielten (klinisch wichtige Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, werden genannt).
- 174 und 251 Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen, die Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil erhielten (klinisch wichtige Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, werden genannt).

Zur Beschreibung dieser Nebenwirkungen wurden die NCI-Common-Toxicity-Kriterien (grade 3 = G3; grade 3–4 = G3/4; grade 4 = G4), die COSTART- und die MedDRA-Terminologie verwendet. Die Häufigkeitsangaben sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abfallendem Schweregrad angegeben.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Docetaxel allein sind: eine Neutropenie (die reversibel und nicht kumulativ war, wobei die Tiefstwerte der Neutrophilenzahlen im Median an Tag 7 erreicht wurden und die mediane Dauer einer schweren Neutropenie (< 500 Zellen/mm³) 7 Tage beträgt), Anämie, Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Diarrhö und Asthenie. Der Schweregrad der Nebenwirkungen kann bei Gabe von Docetaxel in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhöht sein.

Für die Kombination mit Trastuzumab werden unerwünschte Ereignisse (alle Schweregrade) dargestellt, die bei ≥ 10% der Patientinnen berichtet wurden.
Für die Kombination mit Trastuzumab im Vergleich zur Monotherapie mit Docetaxel war ein Anstieg bezüglich des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (40% gegenüber 31%) und Grad-4-Nebenwirkungen (34% gegenüber 23%) zu verzeichnen.

Bei der Kombination mit Capecitabin werden die häufigsten (≥ 5%), mit der Behandlung im Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, die aus einer Phase-III-Studie bei Brustkrebspatientinnen nach fehlgeschlagener Anthracyclin-Therapie berichtet wurden, angegeben (vergleiche die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Capecitabin).

Die folgenden Nebenwirkungen werden unter Docetaxel häufig beobachtet:

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen traten im Allgemeinen wenige Minuten nach Beginn der Docetaxel-Infusion auf und waren gewöhnlich mild bis mäßig stark. Die am häufigsten berichteten Symptome waren Flush, Ausschlag mit oder ohne Juckreiz, Engegefühl in der Brust, Rückenschmerzen, Atemnot und Fieber oder Schüttelfrost. Schwere Reaktionen waren durch Hypotonie und/oder Bronchospasmen oder generalisierten Hautausschlag/Erythem gekennzeichnet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Die Entstehung schwerer, peripherer neurotoxischer Nebenwirkungen erfordert eine Dosisreduktion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Milde bis moderate neurosensorische Anzeichen sind gekennzeichnet durch Parästhesien, Sensibilitätsstörungen oder Schmerzen inklusive brennende Schmerzen. Neuromotorische Nebenwirkungen äußern sich hauptsächlich als Schwäche.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Reversible Hautreaktionen wurden beobachtet und allgemein als mild bis mäßig betrachtet. Hautveränderungen manifestierten sich entweder lokalisiert hauptsächlich an Füßen und Händen (zusätzlich schwerwiegendes Hand-Fuß-Syndrom), aber auch an Armen, im Gesicht oder am Brustkorb und waren häufig verbunden mit Juckreiz. Die Reaktionen traten im Allgemeinen innerhalb einer Woche nach Infusion von Docetaxel auf. Weniger häufig traten schwere Symptome wie Hautausschläge gefolgt von Abschälungen auf, die in sehr wenigen Fällen zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Behandlung mit Docetaxel führten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Schwere Nagelveränderungen gehen mit Hypo- oder Hyperpigmentierung und manchmal mit Schmerzen und Nagelablösungen einher.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Reaktionen an der Einstichstelle waren in der Regel schwach ausgeprägt und äußerten sich in Hyperpigmentierungen, Entzündungen, Hautrötungen oder Hauttrockenheit, Phlebitis oder Extravasaten und Venenschwellungen.
Es wurde über Flüssigkeitsretention, einschließlich Nebenwirkungen wie periphere Ödeme und weniger häufig Pleuraergüsse, Perikardergüsse, Ascites und Gewichtszunahme, berichtet. Die peripheren Ödeme zeigen sich normalerweise zuerst in den unteren Extremitäten und können sich generalisiert ausbreiten und zu einer Gewichtszunahme von 3 kg oder mehr führen. Die Flüssigkeitsretention ist bezüglich Häufigkeit und Schwere von der kumulativ verabreichten Docetaxeldosis abhängig (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 6.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Selten: Blutungen mit G3/4-Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Nervensystems
Daten hinsichtlich der Rückbildung dieser Störungen liegen bei 35,3% der Patienten vor, die unter der Behandlung mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m² eine Neurotoxizität entwickelt hatten. Diese Nebenwirkungen bildeten sich innerhalb von 3 Monaten spontan zurück.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr selten: ein Fall einer nicht reversiblen Alopezie am Ende der Studie.
73% der Hautreaktionen waren innerhalb von 21 Tagen reversibel.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Bei Patienten, die mit TAXOTERE als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m² behandelt worden waren, betrug die mediane kumulative Dosis, die zum Abbruch der Behandlung führte, mehr als 1000 mg/m² und die mediane Zeit zur Reversibilität der Flüssigkeitsretention 16,4 Wochen (Spanne von 0–42 Wochen). Das Einsetzen einer mäßigen und schweren Retention ist bei Patienten mit Prämedikation (kumulative Dosis im Median: 818,9 mg/m²) im Vergleich zu Patienten ohne Prämedikation (kumulative Dosis im Median: 489,7 mg/m²) verzögert. Bei einigen Patienten wurde sie jedoch bereits in den ersten Therapiezyklen beobachtet.

Siehe Tabellen 2, 3, 4 und 5 auf den Seiten 6–8.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr häufig: Die hämatologische Toxizität war erhöht bei Patientinnen, die Trastuzumab und Docetaxel erhielten, im Vergleich zu Patientinnen, die nur Docetaxel erhielten (32% Grad-3/4-Neutropenie gegenüber 22% nach NCI-CTC-Kriterien). Bitte beachten Sie, dass dieser Wert wahrscheinlich zu niedrig geschätzt ist, da Docetaxel allein bei einer Dosis von 100 mg/m² bei 97% der Patientinnen zu einer Neutropenie führt, bei 76% der Patientinnen zu einer Neutropenie Grad 4, basierend auf dem Tiefstwert der Leukozytenzahl. Die Häufigkeit von febriler Neutropenie/neutropenischer Sepsis war ebenfalls erhöht bei Patientinnen, die mit Trastuzumab plus Docetaxel behandelt wurden (23% gegenüber 17% bei Patientinnen, die mit Docetaxel allein behandelt wurden).

Herzerkrankungen
Symptomatische Herzinsuffizienz wurde von 2,2% der Patientinnen berichtet, die Docetaxel zusammen mit Trastuzumab erhielten, gegenüber 0% der Patientinnen, die Docetaxel allein erhielten. In dem Docetaxel-plus-Trastuzumab-Arm hatten 64% der Patientinnen zuvor ein Anthracyclin als adjuvante Therapie erhalten gegenüber 55% im Docetaxel-(Mono-)Arm.

Siehe Tabellen 6, 7 und 8 auf den Seiten 8 und 9.

Tabelle 1: TAXOTERE 100 mg/m² Monotherapie

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen (G3/4: 5,7%); einschließlich Sepsis und Pneumonie, fatal bei 1,7%)	Infektionen mit G4-Neutropenie (G3/4: 4,6%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G4: 76,4%); Anämie (G3/4: 8,9%); Febrile Neutropenie	Thrombozytopenie (G4: 0,2%)	
Erkrankungen des Immunsystems	Hypersensitivität (G3/4: 5,3%)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie (G3: 4,1%); Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 4%); Dysgeusie (schwer: 0,07%)		
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 0,7%)	Herzversagen
Gefäßerkrankungen		Hypotonie; Hypertonie; Hämorrhagie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe (schwer: 2,7%)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Stomatitis (G3/4: 5,3%); Diarrhö (G3/4: 4%); Übelkeit (G3/4: 4%); Erbrechen (G3/4: 3%)	Obstipation (schwer: 0,2%); Bauchschmerzen (schwer: 1%); Gastrointestinale Hämorrhagie (schwer: 0,3%)	Ösophagitis (schwer: 0,4%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Hautreaktionen (G3/4: 5,9%); Nagelveränderungen (schwer: 2,6%)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie (schwer: 1,4%)	Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Flüssigkeitsretention (schwer: 6,5%); Asthenie (schwer: 11,2%); Schmerz	Reaktionen an der Einstichstelle; nicht kardiale Brustschmerzen (schwer: 0,4%)	
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin-Anstieg (<5%); G3/4 Anstieg der alkalischen Phosphatase (<4%); G3/4 AST-Anstieg (<3%); G3/4 ALT-Anstieg (<2%)	

Tabelle 2: TAXOTERE 75 mg/m² Monotherapie

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen (G3/4: 5%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G4: 54,2%); Anämie (G3/4: 10,8%); Thrombozytopenie (G4: 1,7%)	Febrile Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität (keine schwere)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 0,8%)	Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 2,5%)
Herzerkrankungen		Arrhythmie (keine schwere)
Gefäßerkrankungen		Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit (G3/4: 3,3%); Stomatitis (G3/4: 1,7%); Erbrechen (G3/4: 0,8%); Diarrhö (G3/4: 1,7%)	Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Hautreaktionen (G3/4: 0,8%)	Nagelveränderungen (schwer: 0,8%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (schwer: 12,4%); Flüssigkeitsretention (schwer: 0,8%); Schmerz	
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin-Anstieg (<2%)

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Tabelle 3: TAXOTERE 75 mg/m² in Kombination mit Doxorubicin

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 7,8%)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G4: 91,7%); Anämie (G3/4: 9,4%); Febrile Neutropenie; Thrombozytopenie (G4: 0,8%)		
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität (G3/4: 1,2%)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie (G3: 0,4%)	Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 0,4%)	
Herzerkrankungen		Herzversagen; Arrhythmie (keine schwere)	
Gefäßerkrankungen			Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit (G3/4: 5%); Stomatitis (G3/4: 7,8%); Diarrhö (G3/4: 6,2%); Erbrechen (G3/4: 5%); Obstipation		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Nagelveränderungen (schwer: 0,4%); Hautreaktionen (keine schweren)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (schwer: 8,1%); Flüssigkeitsretention (schwer: 1,2%); Schmerz	Reaktionen an der Einstichstelle	
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin-Anstieg (<2,5%); G3/4 Anstieg der alkalischen Phosphatase (<2,5%)	G3/4 AST-Anstieg (<1%); G3/4 ALT-Anstieg (<1%)

Tabelle 4: TAXOTERE 75 mg/m² in Kombination mit Cisplatin

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 5,7%)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G4: 51,5%); Anämie (G3/4: 6,9%); Thrombozytopenie (G4: 0,5%)	Febrile Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems	Hypersensitivität (G3/4: 2,5%)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie (G3: 3,7%); Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 2%)		
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 0,7%)	Herzversagen
Gefäßerkrankungen		Hypotonie (G3/4: 0,7%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit (G3/4: 9,6%); Erbrechen (G3/4: 7,6%); Diarrhö (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Obstipation	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Nagelveränderungen (schwer: 0,7%); Hautreaktionen (G3/4: 0,2%)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie (schwer: 0,5%)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (schwer: 9,9%); Flüssigkeitsretention (schwer: 0,7%); Fieber (G3/4: 1,2%)	Reaktionen an der Einstichstelle; Schmerz	
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin-Anstieg (2,1%); G3/4 ALT-Anstieg (1,3%)	G3/4 AST-Anstieg (0,5%); G3/4 Anstieg der alkalischen Phosphatase (0,3%)

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Tabelle 5: TAXOTERE 100 mg/m² in Kombination mit Trastuzumab

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 32%); Febrile Neutropenie (einschließlich Neutropenie mit Fieber und Antibiotikagabe) oder neutropenische Sepsis	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie; Kopfschmerzen; Dysgeusie; Hypoästhesie	
Augenerkrankungen	erhöhte Tränensekretion; Konjunktivitis	
Herzerkrankungen		Herzinsuffizienz bis hin zum Herzversagen
Gefäßerkrankungen	Lymphödem	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis; Pharyngo-Laryngeale Schmerzen; Nasopharyngitis; Dyspnoe; Husten; Rhinorrhö	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit; Diarrhö; Erbrechen; Obstipation; Stomatitis; Dyspepsie; Bauchschmerzen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Erythema; Rash; Nagelveränderungen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie; Arthralgie; Schmerzen in den Extremitäten; Knochenschmerzen; Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie; periphere Ödeme; Pyrexie; Müdigkeit; Schleimhautentzündung; Schmerzen; Influenza-ähnliche Erkrankung; Brustschmerzen; Schüttelfrost	Lethargie
Untersuchungen	Gewichtszunahme	

Tabelle 6: TAXOTERE 75 mg/m² in Kombination mit Capecitabin

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mundcandidiasis (G3/4: <1%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 63%); Anämie (G3/4: 10%)	Thrombozytopenie (G3/4: 3%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 1%); Appetitverlust	Dehydrierung (G3/4: 2%)
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie (G3/4: <1%); Parästhesie (G3/4: <1%)	Schwindel; Kopfschmerzen (G3/4: <1%); Periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	erhöhte Tränensekretion	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pharyngo-Laryngeale Schmerzen (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Husten (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Stomatitis (G3/4: 18%); Diarrhö (G3/4: 14%); Übelkeit (G3/4: 6%); Erbrechen (G3/4: 4%); Obstipation (G3/4: 1%); Bauchschmerzen (G3/4: 2%); Dyspepsie	Oberbauchbeschwerden; Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hand-Fuß-Syndrom (G3/4: 24%); Alopezie (G3/4: 6%); Nagelveränderungen (G3/4: 2%)	Dermatitis; erythematöse Rötung (G3/4: <1%); Nagelverfärbung; Onycholysis (G3/4: 1%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie (G3/4: 2%); Arthralgie (G3/4: 1%)	Schmerzen in den Extremitäten (G3/4: <1%); Rückenschmerzen (G3/4: 1%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (G3/4: 3%); Pyrexie (G3/4: 1%); Abgeschlagenheit/Schwäche (G3/4: 5%); periphere Ödeme (G3/4: 1%)	Lethargie; Schmerzen
Untersuchungen		Gewichtsverlust; G3/4 Bilirubin-Anstieg (9%)

Tabelle 7: TAXOTERE 75 mg/m² in Kombination mit Prednison oder Prednisolon

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 3,3%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 32%); Anämie (G3/4: 4,9%)	Thrombozytopenie (G3/4: 0,6%); Febrile Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität (G3/4: 0,6%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 1,2%); Dysgeusie (G3/4: 0%)	Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 0%)
Augenerkrankungen		erhöhte Tränensekretion (G3/4: 0,6%)

noch Tabelle 7: TAXOTERE 75 mg/m² in Kombination mit Prednison oder Prednisolon

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen
Herzerkrankungen		Abnahme der linksventrikulären Funktion (G3/4: 0,3%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Husten (G3/4: 0%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit (G3/4: 2,4%); Diarrhö (G3/4: 1,2%); Stomatitis/Pharyngitis (G3/4: 0,9%); Erbrechen (G3/4: 1,2%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Nagelveränderungen (keine schweren)	Hautschuppung/Rash (G3/4: 0,3%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie (G3/4: 0,3%); Myalgie (G3/4: 0,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit (G3/4: 3,9%); Flüssigkeitsretention (schwer: 0,6%)	

Tabelle 8: Adjuvante Therapie mit TAXOTERE 75 mg/m² in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid bei Patientinnen mit nodal positivem (TAX 316) und nodal negativem (GEICAM 9805) Brustkrebs – gepoolte Daten

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 2,4%); neutropenische Infektion (G3/4: 2,7%)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie (G3/4: 3%); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Thrombozytopenie (G3/4: 1,6%); Febrile Neutropenie (G3/4: NA)		
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (G3/4: 0,6%)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 1,5%)		
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie (G3/4: 0,6%); Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: <0,1%)	Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 0%)	Synkope (G3/4: 0%); Neurotoxizität (G3/4: 0%); Somnolenz (G3/4: 0%)
Augenerkrankungen	Konjunktivitis (G3/4: <0,1%)	erhöhte Tränensekretion (G3/4: <0,1%)	
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 0,2%)	
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung (G3/4: 0,5%)	Hypotonie (G3/4: 0%); Phlebitis (G3/4: 0%)	Lymphödem (G3/4: 0%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten (G3/4: 0%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6,0%); Erbrechen (G3/4: 4,2%); Diarrhö (G3/4: 3,4%); Obstipation (G3/4: 0,5%)	Abdominalschmerzen (G3/4: 0,4%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (G3/4: <0,1%); Hautveränderung (G3/4: 0,6%); Nagelveränderungen (G3/4: 0,4%)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie (G3/4: 0,7%); Arthralgie (G3/4: 0,2%)		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Amenorrhö (G3/4: NA)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (G3/4: 10,0%); Fieber (G3/4: NA); periphere Ödeme (G3/4: 0,2%)		
Untersuchungen		Gewichtszunahme (G3/4: 0%); Gewichtsabnahme (G3/4: 0,2%)	

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Tabelle 9: TAXOTERE 75 mg/m² in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von Adenokarzinomen des Magens

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Neutropenische Infektion; Infektion (G3/4: 11,7%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie (G3/4: 20,9%); Neutropenie (G3/4: 83,2%); Thrombozytopenie (G3/4: 8,8%); Febrile Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems	Hypersensitivität (G3/4: 1,7%)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 8,7%)	Schwindel (G3/4: 2,3%); Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 1,3%)
Augenerkrankungen		erhöhte Tränensekretion (G3/4: 0%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		verändertes Hörvermögen (G3/4: 0%)
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 1,0%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Diarrhö (G3/4: 19,7%); Übelkeit (G3/4: 16%); Stomatitis (G3/4: 23,7%); Erbrechen (G3/4: 14,3%)	Obstipation (G3/4: 1,0%); Gastrointestinalschmerzen (G3/4: 1,0%); Ösophagitis/Dysphagie/Odynophagie (G3/4: 0,7%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (G3/4: 4,0%)	Rash/Juckreiz (G3/4: 0,7%); Nagelveränderungen (G3/4: 0,7%); Hautschuppung (G3/4: 0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lethargie (G3/4: 19,0%); Fieber (G3/4: 2,3%); Flüssigkeitsretention (schwer/lebensbedrohlich: 1%)	

Erkrankungen des Nervensystems
Während der Nachbeobachtungszeit dauerte eine periphere sensorische Neuropathie bei 12 von 83 Patientinnen mit peripherer sensorischer Neuropathie am Ende der Chemotherapie an.

Herzerkrankungen
Dekompensierte Herzinsuffizienz wurde bei 18 von 1276 Patienten während der Nachbeobachtungszeit berichtet. In der nodal positiven Studie (TAX 316) starb in jedem Behandlungsarm eine Patientin aufgrund von Herzversagen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Während der Nachbeobachtungszeit dauerte die Alopezie bei 25 von 736 Patientinnen mit Alopezie am Ende der Chemotherapie an.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Während der Nachbeobachtungszeit bestand eine Amenorrhö bei 140 von 251 Patientinnen, die schon am Ende der Chemotherapie eine Amenorrhö aufwiesen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Während der Nachbeobachtungszeit dauerten periphere Ödeme bei 18 von 112 Patientinnen mit peripheren Ödemen am Ende der Chemotherapie bei der TAX-316-Studie an. Bei der GEICAM-9805-Studie hingegen dauerten Lymphödeme bei 4 von den 5 Patientinnen mit Lymphödemen am Ende der Chemotherapie an.

Akute Leukämie/Myelodysplastisches Syndrom
Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 77 Monaten trat eine akute Leukämie bei 1 von 532 (0,2%) Patientinnen auf, die Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid in der GEICAM-9805-Studie erhalten hatte. Es wurden keine Fälle bei Patientinnen berichtet, die Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid erhalten hatten. In beiden Behandlungsgruppen wurde keine Patientin mit myelodysplastischem Syndrom diagnostiziert.

Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass die Inzidenz für das Auftreten von Neutropenien Grad 4, febrilen Neutropenien und neutropenischen Infektionen bei Patientinnen vermindert wurde, die eine primäre G-CSF-Prophylaxe erhielten, nachdem diese im TAC-Behandlungsarm der GEICAM-Studie vorgeschrieben wurde.

Neutropenische Komplikationen bei Patientinnen, die TAC mit oder ohne primäre G-CSF-Prophylaxe erhalten haben (GEICAM 9805)

	Ohne primäre G-CSF-Prophylaxe (n = 111) n (%)	Mit primärer G-CSF-Prophylaxe (n = 421) n (%)
Neutropenie (Grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrile Neutropenie	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenische Infektion	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropenische Infektion (Grad 3 – 4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Siehe Tabelle 9 oben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Ungeachtet der Gabe von G-CSF traten febrile Neutropenie und neutropenische Infektion bei 17,2% bzw. 13,5% der Patienten auf. Als Sekundärprophylaxe wurde G-CSF bei 19,3% der Patienten (10,7% der Zyklen) gegeben. Febrile Neutropenie bzw. neutropenische Infektion traten bei prophylaktischer Gabe von G-CSF bei 12,1% bzw. 3,4% der Patienten auf, ohne prophylaktische Gabe von G-CSF bei 15,6% bzw. 12,9% der Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

Siehe Tabellen 10 auf den Seiten 11 und 12.

Post-Marketing Experience

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)
In Zusammenhang mit Docetaxel wurden sehr seltene Fälle von akuter myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom berichtet, wenn es in Kombination mit anderen Chemotherapeutika und/oder mit Radiotherapie angewandt wurde.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Knochenmarksdepression und andere hämatologische Nebenwirkungen wurden berichtet. Disseminierte intravasale Koagulation (DIC), oft in Verbindung mit Sepsis oder multiplem Organversagen, wurde berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems
Einige Fälle von anaphylaktischem Schock, manchmal tödlich, wurden berichtet.

Erkrankungen des Nervensystems
Unter der Docetaxel-Gabe wurden in seltenen Fällen Krämpfe oder vorübergehende Bewusstlosigkeit beobachtet. Diese Reaktionen treten manchmal während der Infusion des Arzneimittels auf.

Augenerkrankungen
In sehr seltenen Fällen wurde von vorübergehenden Sehstörungen (Lichtblitze, Skotome) berichtet, die typischerweise während der Infusion des Arzneimittels und in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen auftraten. Sie waren nach Abbruch der Infusion reversibel. Selten wurde über Tränenfluss mit oder ohne Konjunktivitis und über Tränenkanalverschluss mit übermäßigem Augentränen berichtet.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Tabelle 10: TAXOTERE 75 mg/m² in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von Kopf-Hals-Karzinomen

- Induktionschemotherapie, gefolgt von Strahlentherapie (TAX 323)

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 6,3%); Neutropenische Infektion		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Tumorschmerzen (G3/4: 0,6%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 76,3%); Anämie (G3/4: 9,2%); Thrombozytopenie (G3/4: 5,2%)	Febrile Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität (keine schwere)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 0,6%)		
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie/Parosmie; Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 0,6%)	Schwindel	
Augenerkrankungen		erhöhte Tränensekretion; Konjunktivitis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		beeinträchtigtes Hörvermögen	
Herzerkrankungen		Myokardischämie (G3/4: 1,7%)	Arrhythmie (G3/4: 0,6%)
Gefäßerkrankungen		venöse Erkrankung (G3/4: 0,6%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit (G3/4: 0,6%); Stomatitis (G3/4: 4,0%); Diarrhö (G3/4: 2,9%); Erbrechen (G3/4: 0,6%)	Obstipation; Ösophagitis/Dysphagie/Odynophagie (G3/4: 0,6%); Abdominalschmerzen; Dyspepsie; Gastrointestinale Hämorrhagie (G3/4: 0,6%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (G3/4: 10,9%)	Rash/Juckreiz; trockene Haut; Hautschuppung (G3/4: 0,6%)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie (G3/4: 0,6%)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lethargie (G3/4: 3,4%); Pyrexie (G3/4: 0,6%); Flüssigkeitsretention; Ödem		
Untersuchungen		Gewichtszunahme	

- Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie (TAX 324)

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 3,6%)	Neutropenische Infektion	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Tumorschmerzen (G3/4: 1,2%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 83,5%); Anämie (G3/4: 12,4%); Thrombozytopenie (G3/4: 4,0%); Febrile Neutropenie		
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensitivität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie/Parosmie (G3/4: 0,4%); Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 1,2%)	Schwindel (G3/4: 2,0%); Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 0,4%)	
Augenerkrankungen		erhöhte Tränensekretion	Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	beeinträchtigtes Hörvermögen (G3/4: 1,2%)		
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 2,0%)	Myokardischämie
Gefäßerkrankungen			venöse Erkrankung

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

noch Tabelle 10: TAXOTERE 75 mg/m² in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von Kopf-Hals-Karzinomen

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Erbrechen (G3/4: 8,4%) Diarrhö (G3/4: 6,8%); Ösophagitis/Dysphagie/Odynophagie (G3/4: 12,0%); Obstipation (G3/4: 0,4%)	Dyspepsie (G3/4: 0,8%); Gastrointestinalschmerzen (G3/4: 1,2%); Gastrointestinale Hämorrhagie (G3/4: 0,4%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (G3/4: 4,0%); Rash/Juckreiz	trockene Haut; Hautabschuppung	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie (G3/4: 0,4%)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lethargie (G3/4: 4,0%); Pyrexie (G3/4: 3,6%); Flüssigkeitsretention (G3/4: 1,2%); Ödem (G3/4: 1,2%)		
Untersuchungen	Gewichtsabnahme		Gewichtszunahme

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Seltene Fälle von Ototoxizität, Hörstörungen und/oder Verlust des Gehörs wurden berichtet.

Herzerkrankungen
In seltenen Fällen wurde über Myokardinfarkte berichtet.

Gefäßerkrankungen
Über das Auftreten venöser Thromboembolien wurde selten berichtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Ein akutes Atemnotsyndrom, interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose wurden selten beobachtet.
Seltene Fälle von Strahlenpneumonitis wurden berichtet bei Patienten, die gleichzeitig eine Radiotherapie erhielten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
In seltenen Fällen wurde über Dehydratation als Folge gastrointestinaler Störungen, gastrointestinaler Perforationen, ischämischer Kolitis, Kolitis und Neutropenie-induzierter Enterokolitis berichtet. Selten kam es zu mechanischem und paralytischem Ileus.

Leber- und Gallenerkrankungen
In sehr seltenen Fällen wurde von einer Hepatitis berichtet, manchmal mit tödlichem Ausgang, insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Es wurde über sehr seltene Fälle von kutanem Lupus erythematodes und bullösen Hautausschlägen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse unter Docetaxel berichtet. In einigen Fällen könnten auch andere Begleitfaktoren zu der Entwicklung dieser Wirkungen beigetragen haben. Für Docetaxel wurde von sklerodermieähnlichen Veränderungen bei normalerweise zuvor aufgetretenen peripheren Lymphödemen berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Über strahleninduzierte Reaktionen (sog. Radiation-Recall-Phänomen) wurde selten berichtet.
Die Flüssigkeitsretentionen waren nicht von akuter Oligurie oder niederem Blutdruck begleitet. Von Dehydratation und Lungenödemen wurde nur selten berichtet.

4.9 Überdosierung

Es wurde über wenige Fälle einer Überdosierung berichtet. Es steht kein spezifisches Antidot für Docetaxel zur Verfügung. Im Falle einer Überdosierung ist die Einweisung des Patienten in eine entsprechende Einrichtung sowie die engmaschige Kontrolle der vitalen Funktionen angezeigt. Bei Überdosierung kann eine Verschlimmerung der Nebenwirkungen erwartet werden. Die primär zu erwartenden Komplikationen einer Überdosierung sind Knochenmarksuppression, periphere Neurotoxizität und Mukositis. Patienten sollten nach einer festgestellten Überdosierung so schnell wie möglich G-CSF in therapeutischer Dosierung erhalten. Je nach Bedarf sollten weitere geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Taxane, ATC-Code: L01CD 02.

Präklinische Daten

Docetaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli beruht. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. Die Anlagerung von Docetaxel an die Mikrotubuli ändert nichts an der Zahl ihrer Protofilamente.

In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, welches für lebenswichtige Zellfunktionen der Mitose- und Interphasen essenziell ist.

Docetaxel ist *in vitro* zytotoxisch gegenüber verschiedenen tierischen und menschlichen Tumorzelllinien und in klonogenen Assays gegen frisch biopsierte menschliche Tumorzellen. Docetaxel erreicht hohe intrazelluläre Konzentrationen und eine lange intrazelluläre Verweildauer. Zusätzlich war Docetaxel bei einigen, aber nicht allen Zelllinien aktiv, die vermehrt p-Glykoprotein bilden, das auf dem „Multidrug Resistance Gene" codiert ist. *In vivo* wirkt Docetaxel unabhängig vom Applikationszeitplan und zeigt ein breites Aktivitätsspektrum gegenüber fortgeschrittenen Maustumoren und menschlichen Xenografttumoren.

Klinische Daten

Brustkrebs

TAXOTERE in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid: adjuvante Therapie

Patientinnen mit operablem, nodal positivem Brustkrebs (TAX 316)

Die Daten einer multizentrischen offenen randomisierten Studie stützen die Anwendung von Docetaxel für die adjuvante Behandlung von Patientinnen mit operablem, nodal positivem Brustkrebs und KPS ≥ 80% zwischen 18 und 70 Jahren.
Nach Stratifikation nach der Zahl der befallenen Lymphknoten (1–3, 4+) wurden 1491 Patientinnen randomisiert und erhielten entweder 1 Stunde nach Gabe von Doxorubicin 50 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² Docetaxel 75 mg/m² (TAC-Arm) oder Doxorubicin 50 mg/m², gefolgt von Fluorouracil 500 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² (FAC-Arm). Beide Therapieregime wurden alle 3 Wochen einmal über 6 Zyklen gegeben.
Docetaxel wurde als 1-stündige Infusion gegeben, alle anderen Arzneimittel wurden als intravenöser Bolus am ersten Tag gegeben. G-CSF wurde als Sekundärprophylaxe Patientinnen verabreicht, bei denen eine komplizierte Neutropenie auftrat (febrile Neutropenie, verlängerte Neutropenie oder Infektion).
Patientinnen im TAC-Arm erhielten eine antibiotische Prophylaxe mit Ciprofloxacin 500 mg oral zweimal täglich über 10 Tage, beginnend am Tag 5 jedes Zyklus, oder eine

vergleichbare Therapie. In beiden Armen erhielten Patientinnen mit positivem Estrogen- und/oder Progesteron-Rezeptor-Status nach dem letzten Zyklus der Chemotherapie täglich 20 mg Tamoxifen über 5 Jahre. Ergänzend wurde in den teilnehmenden Einrichtungen eine Bestrahlungstherapie gemäß aktuell gültigen Richtlinien geplant und bei 69% der Patientinnen angewendet, die TAC erhielten, und bei 72% der Patientinnen, die FAC erhielten.
Es wurde eine Interimsanalyse durchgeführt mit einer medianen Nachbehandlungsdauer von 55 Monaten. Für den TAC-Arm wurde im Vergleich zu dem FAC-Arm ein signifikant längeres krankheitsfreies Überleben gezeigt. Die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls innerhalb von 5 Jahren war bei mit TAC behandelten Patientinnen geringer als bei den mit FAC behandelten Patientinnen (25% gegenüber 32%), was eine absolute Risikoreduzierung von 7% (p = 0,001) bedeutete. Auch die Gesamtüberlebenszeit nach 5 Jahren war im TAC-Arm signifikant länger als im FAC-Arm (87% gegenüber 81%), was eine absolute Reduzierung des Todesfallrisikos von 6% (p = 0,008) bedeutete.
Die mit TAC behandelte Patientinnengruppe wurde gemäß prospektiv definierten Hauptprognosefaktoren analysiert:

Siehe Tabelle 11.

Die vorteilhafte Wirkung von TAC konnte bei Patientinnen mit 4 und mehr positiven Knoten (37% der Population) zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nicht gezeigt werden.
Die Wirkung scheint weniger ausgeprägt zu sein als bei Patientinnen mit 1–3 positiven Knoten.
Das Nutzen-Risiko-Verhältnis konnte zu diesem Zeitpunkt bei Patientinnen mit 4 und mehr positiven Knoten nicht vollständig ausgewertet werden.

Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs, die für eine Chemotherapie infrage kommen (GEICAM 9805)

Die Daten einer multizentrischen offenen randomisierten Studie stützen die Anwendung von Docetaxel für die adjuvante Behandlung von Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs, die für eine Chemotherapie infrage kommen. 1060 Patientinnen wurden randomisiert und erhielten entweder 1 Stunde nach Gabe von Doxorubicin 50 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² TAXOTERE 75 mg/m² (539 Patienten im TAC-Arm) oder Doxorubicin 50 mg/m², gefolgt von Fluorouracil 500 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² (521 Patienten im FAC-Arm), als adjuvante Therapie für Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko gemäß den St.-Gallen-Kriterien von 1998 (Tumorgröße >2 cm und/oder negativer Estrogen- und Progesteron-Rezeptor-Status und/oder hohe histologische Differenzierung/hoher Kerngrad (Grad 2 bis 3) und/oder Alter <35 Jahre). Beide Therapieregime wurden alle 3 Wochen einmal über 6 Zyklen gegeben. TAXOTERE wurde als 1-stündige Infusion gegeben, alle anderen Arzneimittel wurden intravenös am ersten Tag alle drei Wochen gegeben. Eine primäre Prophylaxe mit G-CSF wurde im TAC-Arm vorgeschrieben, nachdem 230 Patientinnen randomisiert worden waren. Die Inzidenz für das Auftreten von Neutropenien Grad 4, febrilen Neutropenien und neutropenischen Infektionen wurde bei Patientinnen, die eine primäre G-CSF-Prophylaxe erhalten hatten, vermindert (siehe Abschnitt 4.8). In beiden Armen erhielten Patientinnen mit positivem Estrogen- und/oder Progesteron-Rezeptor-Status nach dem letzten Zyklus der Chemotherapie einmal täglich 20 mg Tamoxifen über 5 Jahre. Ergänzend wurde in den teilnehmenden Einrichtungen eine Bestrahlungstherapie gemäß aktuell gültigen Richtlinien verabreicht und bei 57,3% der Patientinnen angewendet, die TAC erhielten, und bei 51,2% der Patientinnen, die FAC erhielten.

Die mediane Dauer der Nachbeobachtungszeit war 77 Monate. Für den TAC-Arm wurde im Vergleich zu dem FAC-Arm ein signifikant längeres krankheitsfreies Überleben gezeigt. Die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls war bei mit TAC behandelten Patientinnen um 32% geringer als bei den mit FAC behandelten Patientinnen (Hazard Ratio = 0,68; 95% CI (0,49–0,93); p = 0,01). Auch die Gesamtüberlebenszeit war im TAC-Arm signifikant länger als im FAC-Arm, was eine Reduzierung des Todesfallrisikos der mit TAC behandelten Patientinnen von 24% bedeutete (Hazard Ratio = 0,76; 95% CI (0,46–1,26; p = 0,29). Allerdings gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Verteilung der Gesamtüberlebenszeit zwischen den beiden Gruppen.

Die mit TAC behandelte Patientinnengruppe wurde gemäß prospektiv definierten Hauptprognosefaktoren analysiert (siehe Tabellen 12 und 13 auf Seite 14).

Für die geschätzte Hazard Ratio wurde ein proportionales Cox-Hazard-Modell mit den Behandlungsgruppen als Faktor genutzt.

TAXOTERE als Monotherapie

Es wurden zwei randomisierte Phase-III-Vergleichsstudien mit Docetaxel bei der empfohlenen Dosierung von 100 mg/m² alle 3 Wochen durchgeführt. Insgesamt umfassten diese Studien 326 Brustkrebspatientinnen, bei denen eine Therapie mit Alkylanzien versagte, und 392 Brustkrebspatientinnen, bei denen eine Therapie mit Anthracyclinen versagte.

Tabelle 11:

		Krankheitsfreies Überleben			Gesamtüberlebenszeit		
Patientengruppe	**Zahl der Patientinnen**	**Hazard Ratio***	**95% CI**	**p =**	**Hazard Ratio***	**95% CI**	**p =**
Zahl der positiven Lymphknoten							
Gesamt	745	0,72	0,59–0,88	0,001	0,70	0,53–0,91	0,008
1–3	467	0,61	0,46–0,82	0,0009	0,45	0,29–0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63–1,08	0,17	0,94	0,66–1,33	0,72

*Ein Hazard Ratio von weniger als 1 zeigt an, dass TAC im Verhältnis zu FAC mit einer längeren krankheitsfreien Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit einhergeht.

Bei Patientinnen, bei denen eine Therapie mit Alkylanzien versagte, wurde Docetaxel mit Doxorubicin (75 mg/m² alle 3 Wochen) verglichen. Docetaxel erhöhte die Responserate (52% gegenüber 37%, p = 0,01) und verkürzte die Zeit bis zum Einsetzen der Wirkung (12 Wochen gegenüber 23 Wochen, p = 0,007) ohne Beeinflussung der Gesamtüberlebenszeit (Docetaxel 15 Monate gegenüber Doxorubicin 14 Monate, p = 0,38) oder der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Docetaxel 27 Wochen gegenüber Doxorubicin 23 Wochen, p = 0,54). Drei Patientinnen (2%), die mit Docetaxel behandelt wurden, unterbrachen die Behandlung aufgrund von Flüssigkeitsretentionen, wohingegen 15 Patientinnen (9%), die mit Doxorubicin behandelt wurden, die Behandlung wegen Kardiotoxizität unterbrachen (3 Fälle von dekompensierter Herzinsuffizienz mit tödlichem Ausgang).

Bei Patientinnen, bei denen eine Therapie mit Anthracyclinen versagte, wurde Docetaxel mit einer Kombination von Mitomycin C und Vinblastin (12 mg/m² alle 6 Wochen und 6 mg/m² alle 3 Wochen) verglichen. Docetaxel erhöhte die Responserate (33% gegenüber 12%, p <0,0001), verlängerte die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (19 Wochen gegenüber 11 Wochen, p = 0,0004) und verlängerte die Gesamtüberlebenszeit (11 Monate gegenüber 9 Monaten, p = 0,01).

Das Sicherheitsprofil von Docetaxel entsprach während dieser beiden Phase-III-Studien dem Sicherheitsprofil, das in Phase-II-Studien (siehe Abschnitt 4.8) beobachtet wurde.

Eine offene multizentrische Phase-III-Studie wurde durchgeführt, um Docetaxel als Monotherapie mit Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs zu vergleichen, die in einer vorherigen Therapie ein Anthracyclin erhalten hatten. Insgesamt wurden 449 Patientinnen randomisiert, die entweder eine Monotherapie mit Docetaxel 100 mg/m² als einstündige Infusion erhielten oder Paclitaxel 175 mg/m² als 3-stündige Infusion. Beide Regime wurden alle 3 Wochen wiederholt.

Docetaxel verlängerte die mediane Zeit bis zur Progression (24,6 Wochen gegenüber 15,6 Wochen; p <0,01) und die mediane

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Tabelle 12: Analyse der Untergruppe-Adjuvante Therapie von Patientinnen mit nodal negativem Brustkrebs (Intent-to-Treat-Analyse)

Patientinnengruppe	Anzahl der Patientinnen in der TAC-Gruppe	Krankheitsfreies Überleben	
		Hazard Ratio*	95% CI
Gesamt	539	0,68	0,49 – 0,93
Altersklasse 1			
< 50 Jahre	260	0,67	0,43 – 1,05
≥ 50 Jahre	279	0,67	0,43 – 1,05
Altersklasse 2			
< 35 Jahre	42	0,31	0,11 – 0,89
≥ 35 Jahre	497	0,73	0,52 – 1,01
Hormonrezeptor-Status			
Negativ	195	0,7	0,45 – 1,1
Positiv	344	0,62	0,4 – 0,97
Tumorgröße			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43 – 1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45 – 1,04
Histologischer Grad			
Grad 1 (einschließlich Grad nicht bestimmt)	64	0,79	0,24 – 2,6
Grad 2	216	0,77	0,46 – 1,3
Grad 3	259	0,59	0,39 – 0,9
Menopausaler Status			
Prämenopausal	285	0,64	0,40 – 1
Postmenopausal	254	0,72	0,47 – 1,12

* Ein Hazard Ratio (TAC/FAC) kleiner als 1 gibt an, dass TAC mit einer längeren krankheitsfreien Überlebenszeit assoziiert ist als FAC.

Tabelle 13: Exploratorische Subgruppen-Analysen des krankheitsfreien Überlebens bei Patientinnen, die den St.-Gallen-Kriterien zur Chemotherapie von 2009 entsprechen – (ITT-Gruppe) wurden durchgeführt und nachfolgend präsentiert

	TAC	FAC	Hazard Ratio (TAC/FAC)	
Subgruppe	(n = 539)	(n = 521)	(95% CI)	**p-Wert**
Erfüllen die relative Indikation für eine Chemotherapie[a]				
Nein	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid.
FAC = 5-Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid.
CI = Konfidenzintervall; ER = Estrogenrezeptor.
PR = Progesteronrezeptor.
[a]ER/PR negativ oder Grad 3 oder Tumorgröße > 5 cm.

Überlebenszeit (15,3 Monate gegenüber 12,7 Monaten; p = 0,03), ohne den primären Endpunkt, die Gesamtansprechrate (32% gegenüber 25%, p = 0,10), zu beeinflussen. Mit Docetaxel in der Monotherapie wurden mehr Grad-3/4-Nebenwirkungen beobachtet (55,4%) als bei Paclitaxel (23,0%).

TAXOTERE in Kombination mit Doxorubicin

Eine große randomisierte Phase-III-Studie mit 429 vorher unbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs wurde mit Doxorubicin (50 mg/m²) in Kombination mit Docetaxel (75 mg/m²) (AT-Arm) gegen Doxorubicin (60 mg/m²) in Kombination mit Cyclophosphamid (600 mg/m²) (AC-Arm) durchgeführt. Beide Dosierungsschemata wurden alle drei Wochen, jeweils am 1. Tag, verabreicht.

- Die Zeit bis zur Progression (TTP) war im AT-Arm signifikant länger als im AC-Arm, p = 0,0138. Die mediane TTP betrug 37,3 Wochen (95% CI: 33,4 – 42,1) im AT-Arm und 31,9 Wochen (95% CI: 27,4 – 36,0) im AC-Arm.
- Die Gesamt-Responserate (ORR) war gegenüber dem AC-Arm im AT-Arm signifikant erhöht, p = 0,009. Die ORR betrug 59,3% (95% CI: 52,8 – 65,9) im AT-Arm und 46,5% (95% CI: 39,8 – 53,2) im AC-Arm.

In dieser Studie wurde im AT-Arm ein häufigeres Auftreten von schwerer Neutropenie (90% gegenüber 68,6%), Neutropenie mit Fieber (33,3% gegenüber 10%), Infektionen (8% gegenüber 2,4%), Diarrhö (7,5% gegenüber 1,4%), Asthenie (8,5% gegenüber 2,4%) und Schmerzen (2,8% gegenüber 0%) als im AC-Arm beobachtet. Andererseits wurde im AC-Arm häufiger eine schwere Anämie (15,8% gegenüber 8,5%) als im AT-Arm beobachtet. Darüber hinaus zeigte sich im AC-Arm häufiger eine schwere Kardiotoxizität wie dekompensierte Herzinsuffizienz (3,8% gegenüber 2,8%), Reduzierung der absoluten linksventrikulären Auswurfrate (LVEF) um mehr als 20% (13,1% gegenüber 6,1%) bzw. um mehr als 30% (6,2% gegenüber 1,1%). Der Tod trat bei 1 Patientin im AT-Arm (dekompensierte Herzinsuffizienz) und bei 4 Patientinnen im AC-Arm ein (einmal aufgrund eines septischen Schocks und dreimal wegen dekompensierter Herzinsuffizienz).
In beiden Behandlungsarmen war die Lebensqualität, kontrolliert anhand des EORTC-Fragebogens, vergleichbar und veränderte sich während der Behandlung und der Nachbeobachtung nicht.

TAXOTERE in Kombination mit Trastuzumab

Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab wurde zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt, deren Tumore HER2 überexprimierten und die vorher noch keine Chemotherapie für ihre metastasierte Erkrankung erhalten hatten.
186 Patientinnen wurden randomisiert und erhielten entweder Docetaxel (100 mg/m²) in Kombination mit Trastuzumab oder als Monotherapie; 60% der Patientinnen hatten zuvor bereits eine Anthracyclin-basierte adjuvante Chemotherapie erhalten. Docetaxel plus Trastuzumab war wirksam bei Patientinnen unabhängig davon, ob sie vorher Anthracycline adjuvant erhalten hatten.
Die Immunohistochemie war die häufigste Testmethode zur Ermittlung einer HER2-Überexpression (IHC) in dieser pivotalen Studie. Eine kleine Anzahl der Patientinnen wurde mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) getestet. In dieser Studie hatten 87% der teilnehmenden Patientinnen eine Erkrankung, die IHC 3+ war, und 95% der teilnehmenden Patientinnen hatten eine Erkrankung mit IHC 3+ und/oder FISH-positiv. Die Daten zur Wirksamkeit sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Parameter	Docetaxel plus Trastuzumab[1] n = 92	Docetaxel[1] n = 94
Ansprechrate (95% CI)	61% (50 – 71)	34% (25 – 45)
Mediane Ansprechzeit (Monate) (95% CI)	11,4 (9,2 – 15,0)	5,1 (4,4 – 6,2)
Mediane TTP (Monate) (95% CI)	10,6 (7,6 – 12,9)	5,7 (5,0 – 6,5)

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Parameter	Docetaxel plus Trastuzumab[1] n = 92	Docetaxel[1] n = 94
Mediane Überlebenszeit (Monate) (95% CI)	30,5[2] (26,8 – n.b.)	22,1[2] (17,6 – 28,9)

TTP = time to progression (Zeitspanne bis zur Progression); „n.b." bedeutet, dass der Wert nicht bestimmt werden konnte oder noch nicht erreicht war.
[1]Gesamtpopulation (intent-to-treat).
[2]Geschätzte mediane Überlebenszeit.

TAXOTERE in Kombination mit Capecitabin

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie stützen den Einsatz von Docetaxel in Kombination mit Capecitabin bei der Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie, die ein Anthracyclin beinhaltete. In dieser Studie wurden 255 Patientinnen randomisiert einer Behandlung mit Docetaxel (75 mg/m² als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) plus Capecitabin (1250 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause) zugeteilt. 256 Patientinnen wurden randomisiert einer Behandlung mit Docetaxel allein (100 mg/m² als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. Die Überlebensrate war im Studienarm mit der Docetaxel-Capecitabin-Kombination höher ($p = 0,0126$). Die mediane Überlebensdauer betrug 442 Tage (Docetaxel + Capecitabin) gegenüber 352 Tagen (Docetaxel allein). Die objektive Gesamtansprechrate in der gesamten randomisierten Population (Bewertung des Untersuchungsleiters) betrug 41,6 % (Docetaxel + Capecitabin) gegenüber 29,7% (Docetaxel allein); $p = 0,0058$. Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung war im Studienarm mit der Docetaxel-Capecitabin-Kombination länger ($p < 0,0001$). Der mediane Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 186 Tage (Docetaxel + Capecitabin) gegenüber 128 Tagen (Docetaxel allein).

Nicht kleinzelliger Lungenkrebs

Patienten mit vorheriger Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie

In einer Phase-III-Studie an vorbehandelten Patienten war die Zeit bis zur Progression (12,3 Wochen gegenüber 7 Wochen) und die Gesamtüberlebensrate für Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² im Vergleich zur supportiven Behandlung signifikant verlängert. Auch die 1-Jahres-Überlebensrate war für Docetaxel (40%) im Vergleich zur supportiven Behandlung (16%) verlängert. Der Bedarf an morphinhaltigen Schmerzmitteln ($p < 0,01$), nicht morphinhaltigen Schmerzmitteln ($p < 0,01$), anderen krankheitsbedingten Arzneimitteln ($p = 0,06$) und Strahlentherapie ($p < 0,01$) war bei Patienten mit Docetaxel-Therapie in einer Dosierung von 75 mg/m² im Vergleich zur supportiven Behandlung geringer.

Tabelle 14:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistische Auswertung
Gesamtüberlebensrate (primärer Endpunkt): Mediane Überlebensdauer (Monate)	11,3	10,1	Hazard Ratio: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-Jahres-Überlebensrate (%)	46	41	Differenz: 5,4% [95% CI: −1,1; 12,0]
2-Jahres-Überlebensrate (%)	21	14	Differenz: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Mediane Zeit bis zur Progression (Wochen):	22,0	23,0	Hazard Ratio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Gesamtansprechrate (%):	31,6	24,5	Differenz: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

*Korrigiert für multiple Vergleiche und adjustiert für die Stratifikationsfaktoren (Erkrankungsstatus, Behandlungsland), basierend auf der auswertbaren Patientenpopulation.

In der Gruppe der auswertbaren Patienten betrug die Responserate 6,8%, und der mediane Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung war 26,1 Wochen.

TAXOTERE in Kombination mit platinhaltigen Agenzien bei nicht chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten

In einer Phase-III-Studie wurden 1218 Patienten mit nicht resezierbarem NSCLC im Stadium IIIB oder IV und einem Karnofsky-Index von 70% oder größer, die vorher keine Chemotherapie erhalten hatten, randomisiert; sie erhielten entweder alle drei Wochen 75 mg/m² Docetaxel (T) als einstündige Infusion, gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin (Cis) über 30 – 60 Minuten (TCis), alle drei Wochen 75 mg/m² Docetaxel als einstündige Infusion in Kombination mit Carboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml·min) über 30 – 60 Minuten oder am Tag 1, 8, 15, 22 eines 4-wöchentlichen Zyklus 25 mg/m² Vinorelbin (V) über 6 – 10 Minuten, gefolgt von 100 mg/m² Cisplatin am Tag 1 (VCis).

In der folgenden Tabelle sind die Überlebensrate, der mediane Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung und die Responserate für zwei Studienarme aufgezeigt:

Siehe Tabelle 14.

Sekundäre Endpunkte schlossen Schmerzänderung, Bewertung der Lebensqualität mit EuroQoL-5D, Skalierung der Bronchialkarzinom-assoziierten Symptome und Änderung des „Karnofsky Performance Status" ein. Die Ergebnisse dieser Endpunkte stützten die Resultate der primären Endpunkte.

Für die Docetaxel-Carboplatin-Kombination konnte im Vergleich zum Referenzarm VCis weder eine äquivalente Wirksamkeit noch eine Nichtunterlegenheit nachgewiesen werden.

Prostatakarzinom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel in Kombination mit Prednison/Prednisolon wurde in einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie bei Patienten mit hormonrefraktärem metastasierendem Prostatakarzinom ermittelt. Insgesamt wurden 1006 Patienten mit KPS ≥ 60 randomisiert und dabei einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeordnet:

- Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen über 10 Zyklen
- Docetaxel 30 mg/m² wöchentlich während der ersten 5 Wochen von 5 Zyklen à 6 Wochen
- Mitoxantron 12 mg/m² alle 3 Wochen über 10 Zyklen

Bei allen 3 Dosierungsregimen wurden kontinuierlich 5 mg Prednison oder Prednisolon zweimal täglich als Begleitmedikation verabreicht.

Patienten, die Docetaxel alle drei Wochen erhielten, zeigten eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit gegenüber den Patienten, die mit Mitoxantron behandelt wurden.
Der Anstieg der Überlebenszeit, der im Docetaxel-Arm bei wöchentlicher Gabe gesehen wurde, war nicht statistisch signifikant im Vergleich zu dem Anstieg im Mitoxantron-Kontrollarm. Endpunkte für die klinische Wirksamkeit im Docetaxel-Arm im Vergleich zu dem Kontrollarm sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Siehe Tabelle 15 auf Seite 16.

Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass Docetaxel bei wöchentlicher Gabe ein etwas besseres Sicherheitsprofil zeigte als bei Gabe alle 3 Wochen, ist es möglich, dass bestimmte Patienten von der wöchentlichen Gabe einen Nutzen haben.

Bezüglich der Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Adenokarzinom des Magens

Es wurde eine multizentrische, offene, randomisierte Studie durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone festzustellen, die keine vorhergehende Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten hatten.
Insgesamt wurden 445 Patienten mit KPS > 70 entweder mit Docetaxel (T) (75 mg/m² an Tag 1) in Kombination mit Cisplatin (C) (75 mg/m² an Tag 1) und 5-Fluorouracil (F) (750 mg/m² pro Tag über 5 Tage) oder mit Cisplatin (100 mg/m² an-

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Tabelle 15:

Endpunkt	Docetaxel alle 3 Wochen	Docetaxel wöchentlich	Mitoxantron alle 3 Wochen
Zahl der Patienten	335	334	337
Mediane Überlebensdauer (Monate)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0 – 21,2)	(15,7 – 19,0)	(14,4 – 18,6)
Hazard Ratio	0,761	0,912	–
95% CI	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1,113)	–
p-Wert†*	0,0094	0,624	–
Zahl der Patienten	291	282	300
PSA**-Ansprechrate (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5 – 51,3)	(41,9 – 53,9)	(26,4 – 37,3)
p-Wert*	0,0005	< 0,0001	–
Zahl der Patienten	153	154	157
Ansprechrate Schmerzen (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1 – 42,7)	(24,0 – 39,1)	(15,5 – 28,9)
p-Wert*	0,0107	0,0798	–
Zahl der Patienten	141	134	137
Ansprechrate Tumor (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2 – 18,6)	(4,2 – 14,2)	(3,0 – 12,1)
p-Wert*	0,1112	0,5853	–

†Stratifizierter log rank test.
*Schwelle für statistische Signifikanz = 0,0175.
**PSA: Prostataspezifisches Antigen.

Tag 1) und 5-Fluorouracil (1000 mg/m² pro Tag über 5 Tage) behandelt. Die Dauer eines Behandlungszyklus betrug 3 Wochen für den TCF-Arm und 4 Wochen für den CF-Arm. Die mittlere Anzahl an Zyklen, die pro Patient verabreicht wurde, lag bei 6 (mit einer Streubreite von 1 – 16) für den TCF-Arm im Vergleich zu 4 (mit einer Streubreite von 1 – 12) für den CF-Arm. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur Progression (time to progression (TTP)). Die Risikoreduktion für die Progression betrug 32,1% und war verbunden mit einer signifikant längeren TTP (p = 0,0004) zugunsten des TCF-Arms. Auch das Gesamtüberleben war im TCF-Arm signifikant länger (p = 0,0201), verbunden mit einer Risikoreduktion für die Mortalität um 22,7%. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit werden in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Wirksamkeit von Docetaxel bei der Behandlung von Patienten mit Adenokarzinom des Magens

Endpunkt	**TCF** n = 221	**CF** n = 224
Mediane TTP (Monate) (95% CI)	5,6 (4,86 – 5,91)	3,7 (3,45 – 4,47)
Hazard Ratio (95% CI) *p-Wert	1,473 (1,189 – 1,825) 0,0004	
Mediane Überlebensdauer (Monate) (95% CI)	9,2 (8,38 – 10,58)	8,6 (7,16 – 9,46)
2-Jahres-Abschätzung (%)	18,4	8,8
Hazard Ratio (95% CI) *p-Wert	1,293 (1,041 – 1,606) 0,0201	

Endpunkt	**TCF** n = 221	**CF** n = 224
Gesamtansprechrate (CR + PR) (%)	36,7	25,4
p-Wert	0,0106	
Fortschreiten der Erkrankung als beste Gesamtansprechrate (%)	16,7	25,9

*Unstratifizierter log rank test.

Subgruppenanalysen über Alter, Geschlecht und Rasse zeigten übereinstimmend günstigere Ergebnisse für den TCF-Arm im Vergleich zu dem CF-Arm.

Eine aktualisierte Analyse der Überlebensdauer nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 41,6 Monaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied mehr, favorisiert aber das TCF-Regime und zeigte, dass der Vorteil von TCF gegenüber CF am ausgeprägtesten im Zeitraum zwischen 18 und 30 Monaten der Nachbeobachtungszeit beobachtet wird.

Insgesamt zeigten die Lebensqualität (QoL) und der klinische Nutzen übereinstimmend eine Verbesserung zugunsten des TCF-Arms. Patienten, die mit TCF behandelt wurden, weisen eine längere Zeit bis zu einer 5-prozentigen definitiven Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes nach dem QLQ-C30 Questionnaire (p = 0,0121) auf sowie eine längere Zeit bis zu einer definitiven Verschlechterung des „Karnofsky Performance Status" (p = 0,0088) im Vergleich zu den Patienten, die mit CF behandelt wurden.

Kopf-Hals-Karzinome

- Induktionschemotherapie, gefolgt von Strahlentherapie (TAX 323)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel bei der Induktionstherapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN) wurde in einer multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie (TAX323) ermittelt. In dieser Studie wurden 358 Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem SCCHN und einem „WHO Performance Status" von 0 oder 1 randomisiert einem von zwei Behandlungsarmen zugeteilt. Patienten im Docetaxel-Arm erhielten 75 mg/m² Docetaxel (T), gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin (P), gefolgt von 750 mg/m² 5-Fluorouracil (F) pro Tag als kontinuierliche Infusion über 5 Tage. Dieses Behandlungsregime wurde alle 3 Wochen über 4 Zyklen gegeben, sofern mindestens ein geringfügiges Ansprechen (≥ 25% Reduktion der zweidimensional gemessenen Tumorgröße) nach 2 Zyklen beobachtet wurde. Am Ende der Chemotherapie erhielten die Patienten, bei denen die Erkrankung nicht fortgeschritten war, frühestens nach 4 Wochen und spätestens nach 7 Wochen über 7 Wochen eine Strahlentherapie (RT) gemäß gültigen Richtlinien (TPF/RT). Patienten im Vergleichsarm erhielten 100 mg/m² Cisplatin (P), gefolgt von 1000 mg/m² 5-Fluorouracil (F) pro Tag über 5 Tage. Dieses Behandlungsregime wurde alle 3 Wochen über 4 Zyklen gegeben, sofern mindestens ein geringfügiges Ansprechen (≥ 25% Reduktion der zweidimensional gemessenen Tumorgröße) nach 2 Zyklen beobachtet wurde. Am Ende der Chemotherapie erhielten die Patienten, bei denen die Erkrankung nicht fortgeschritten war, frühestens nach 4 Wochen und spätestens nach 7 Wochen über 7 Wochen eine Strahlentherapie gemäß gültigen Richtlinien (PF/RT). Die lokoregionale Strahlentherapie wurde entweder konventionell fraktioniert (1,8 Gy – 2,0 Gy einmal am Tag, 5 Tage die Woche bei einer Gesamtdosis von 66 bis 70 Gy) oder mit akzelerierten/hyperfraktionierten Regimen (zweimal am Tag, mit einem Mindestabstand von 6 Stunden zwischen den Teildosen, 5 Tage die Woche) durchgeführt. Insgesamt wurden für akzelerierte Regime 70 Gy und für hyperfraktionierte Schemata 74 Gy empfohlen. Die operative Entfernung war im Anschluss an die Chemotherapie, vor oder nach der Strahlentherapie, möglich. Patienten im TPF-Arm erhielten eine antibiotische Prophylaxe mit Ciprofloxacin 500 mg oral zweimal täglich über 10 Tage, beginnend am Tag 5 jedes Zyklus, oder eine vergleichbare Therapie. Der primäre Endpunkt in dieser Studie, das progressionsfreie Überleben (PFS), war im TPF-Arm im Vergleich zum PF-Arm signifikant länger, p = 0,0042 (medianes progressionsfreies Überleben: 11,4 gegenüber 8,3 Monaten), bei einer insgesamt medianen Nachbeobachtungszeit von 33,7 Monaten. Auch die mediane Gesamtüberlebenszeit war signifikant länger im TPF-Arm im Vergleich zum PF-Arm (medianes Gesamtüberleben: 18,6 gegenüber 14,5 Monaten), verbunden mit einer Risikoreduktion von 28% für die Mortalität, p = 0,0128. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Wirksamkeit von Docetaxel bei der Induktionstherapie von Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem SCCHN (Intent-to-Treat-Analyse)

Endpunkt	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) (95% CI)	11,4 (10,1 – 14,0)	8,3 (7,4 – 9,1)
Adjustierter Hazard Ratio (95% CI) *p-Wert	0,70 (0,55 – 0,89) 0,0042	
Mediane Überlebensdauer (Monate) (95% CI)	18,6 (15,7 – 24,0)	14,5 (11,6 – 18,7)
Hazard Ratio (95% CI) **p-Wert	0,72 (0,56 – 0,93) 0,0128	
Bestes Gesamtansprechen auf Chemotherapie (%) (95% CI)	67,8 (60,4 – 74,6)	53,6 (46,0 – 61,0)
***p-Wert	0,006	
Bestes Gesamtansprechen auf Studienbehandlung [Chemotherapie ± Radiotherapie] (%) (95% CI)	72,3 (65,1 – 78,8)	58,6 (51,0 – 65,8)
***p-Wert	0,006	
Mediane Ansprechzeit auf Chemotherapie ± Radiotherapie (Monate) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4 – 24,6)	n = 106 11,7 (10,2 – 17,4)
Hazard Ratio (95% CI) **p-Wert	0,72 (0,52 – 0,99) 0,0457	

Ein Hazard Ratio von weniger als 1 favorisiert Docetaxel + Cisplatin + 5-FU.
*Cox-Modell (Anpassung für die Lokalisation des Primärtumors, klinische T- und N-Stadien sowie WHO Performance Status).
**Log rank test.
***Chi-Quadrat-Test.

Parameter zur Lebensqualität

Patienten, die mit TPF behandelt wurden, erfuhren eine signifikant geringere Verschlechterung ihres allgemeinen Gesundheitszustandes im Vergleich zu den Patienten, die mit PF behandelt wurden (p = 0,01; unter Benutzung der EORTC QLQ-C30-Skala).

Parameter zum klinischen Nutzen

Die für Kopf-Hals-Karzinome entwickelte Skala „Performance Status Scale-Head and Neck" (PSS-HN) zur Bestimmung der Sprachverständlichkeit, der Fähigkeit, in der Öffentlichkeit zu essen, und der Normalität der Essgewohnheiten/Ernährungsweise zeigte signifikant günstigere Ergebnisse zugunsten TPF im Vergleich zu PF.
Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des „WHO Performance Status" war im TPF-Arm signifikant länger im Vergleich zum PF-Arm. Der Schmerzintensitäts-Score verbesserte sich während der Behandlung in beiden Gruppen, was ein angemessenes Schmerzmanagement anzeigt.

- Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie (TAX 324)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel bei der Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN) wurde in einer randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie (TAX 324) ermittelt. In dieser Studie wurden 501 Patienten mit lokal fortgeschrittenem SCCHN und einem „WHO Performance Status" von 0 oder 1 randomisiert einem von zwei Behandlungsarmen zugeteilt. Die Studienpopulation umfasste Patienten mit nicht resezierbarer Erkrankung, Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit einer chirurgischen Heilung und Patienten, die einen Organerhalt anstrebten. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit betraf ausschließlich die Endpunkte für das Überleben, der Erfolg des Organerhaltes wurde nicht explizit erfasst.
Patienten im Docetaxel-Arm erhielten 75 mg/m² Docetaxel (T) als intravenöse Infusion am Tag 1, gefolgt von 100 mg/m² Cisplatin (P), das als 30-minütige bis 3-stündige intravenöse Infusion verabreicht wurde, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 1000 mg/m² 5-Fluorouracil (F) von Tag 1 bis Tag 4. Die Behandlungszyklen wurden alle 3 Wochen über 3 Zyklen wiederholt. Alle Patienten, die kein Fortschreiten der Erkrankung aufwiesen, sollten eine Chemoradiotherapie (CRT) gemäß Protokoll (TPF/CRT) erhalten. Patienten im Vergleichsarm erhielten 100 mg/m² Cisplatin (P) als 30-minütige bis 3-stündige intravenöse Infusion am Tag 1, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 1000 mg/m² 5-Fluorouracil (F) pro Tag von Tag 1 bis Tag 5. Die Behandlungszyklen wurden alle 3 Wochen über 3 Zyklen wiederholt. Alle Patienten, die kein Fortschreiten der Erkrankung aufwiesen, sollten eine CRT gemäß Protokoll (PF/CRT) erhalten.
Patienten in beiden Behandlungsarmen sollten nach der Induktionschemotherapie, frühestens nach 3 Wochen und nicht später als 8 Wochen nach dem Start des letzten Zyklus (Tag 22 bis Tag 56 des letzten Zyklus), eine CRT für 7 Wochen erhalten. Während der Strahlentherapie wurde wöchentlich Carboplatin (AUC 1,5) als einstündige intravenöse Infusion bei maximal 7 Dosen gegeben. Die Bestrahlung wurde mittels einer Megavoltanlage mit einer einmal täglichen Fraktionierung (2 Gy pro Tag, 5 Tage pro Woche über 7 Wochen, bei einer Gesamtdosis von 70 – 72 Gy) durchgeführt. Operationen am Primärtumor und/oder am Hals konnten jederzeit im Anschluss an die CRT in Betracht gezogen werden. Alle Patienten im Docetaxel-haltigen Studienarm erhielten prophylaktisch Antibiotika. Der primäre Endpunkt für die klinische Wirksamkeit in dieser Studie, das Gesamtüberleben (OS), war für das Docetaxel-haltige Regime signifikant länger (log rank test, p = 0,0058) als für PF (medianes OS: 70,6 gegenüber 30,1 Monaten), verbunden mit einer Risikoreduktion für die Mortalität um 30% verglichen zu PF (Hazard Ratio (HR) = 0,70, 95% Konfidenzintervall (CI) = 0,54 – 0,90) mit einer insgesamt medianen Nachbeobachtungszeit von 41,9 Monaten. Der sekundäre Endpunkt, PFS, zeigte eine Risikoreduktion für die Progression oder den Todesfall um 29% und ein um 22 Monate verlängertes medianes PFS (35,5 Monate für TPF und 13,1 für PF). Dieses Ergebnis war ebenfalls statistisch signifikant mit einem HR von 0,71; 95% CI 0,56 – 0,90; log rank test p = 0,004. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

Wirksamkeit von Docetaxel bei der Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem SCCHN (Intent-to-Treat-Analyse)

Endpunkt	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Medianes Gesamtüberleben (Monate) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9 – 51,5)
Hazard Ratio: (95% CI) *p-Wert	0,70 (0,54 – 0,90) 0,0058	
Medianes PFS (Monate) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 – 20,2)
Hazard Ratio: (95% CI) **p-Wert	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Bestes Gesamtansprechen (CR + PR) auf Chemotherapie (%) (95% CI)	71,8 (65,8 – 77,2)	64,2 (57,9 – 70,2)
***p-Wert	0,070	
Bestes Gesamtansprechen (CR + PR) auf Studienbehandlung [Chemotherapie ± Chemoradiotherapie] (%) (95% CI)	76,5 (70,8 – 81,5)	71,5 (65,5 – 77,1)
***p-Wert	0,209	

Ein Hazard Ratio von weniger als 1 favorisiert Docetaxel + Cisplatin + Fluorouracil.
*Nicht adjustierter log rank test.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

**Nicht adjustierter log rank test, nicht adjustiert für multiple Vergleiche.
***Chi-Quadrat-Test, nicht adjustiert für multiple Vergleiche.
NA = nicht zutreffend.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat TAXOTERE von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen in den Indikationen Brustkrebs, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, Prostatakarzinom, Magenkarzinom, Kopf-Hals-Karzinome, ausgenommen Typ II und III des wenig differenzierten Nasopharyngealkarzinoms, freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Docetaxel wurde bei Krebspatienten nach Gabe von 20 – 115 mg/m² in Phase-I-Studien ermittelt. Das kinetische Profil von Docetaxel ist dosisunabhängig. Der Verlauf der Plasmaspiegel folgt einer dreiphasigen Kinetik mit folgenden Halbwertszeiten: $t_{1/2}\alpha$ = 4 min, $t_{1/2}\beta$ = 36 min und $t_{1/2}\gamma$ = 11,1 Stunden. Bei einer Gabe von 100 mg/m² als einstündige i.v. Infusion beträgt der C_{max}-Wert 3,7 µg/ml und die AUC 4,6 µg/ml/h. Der anfänglich starke Abfall resultiert aus der Verteilung in periphere Bereiche, und die späte Phase kommt teilweise durch den relativ langsamen Rückfluss aus den peripheren Bereichen zustande. Die Gesamtkörperclearance beträgt 21 l/h/m² und das Verteilungsvolumen im Steady State 113 l. Die interindividuellen Schwankungen der Gesamtkörperclearance betragen ca. 50%. Docetaxel ist zu mehr als 95% an Plasmaproteine gebunden.

Bei drei Krebspatienten wurde eine Studie mit ^{14}C-markiertem Docetaxel durchgeführt. Docetaxel wurde nach Cytochrom-P450-vermittelter oxidativer Metabolisierung der Tertiärbutylester-Gruppe innerhalb von sieben Tagen sowohl im Urin als auch in Faeces ausgeschieden, wobei 6% der verabreichten Radioaktivität im Urin und 75% in Faeces festgestellt wurden. 80% der in Faeces gefundenen Radioaktivität tritt in den ersten 48 Stunden in Form eines inaktiven Haupt- und dreier inaktiver Nebenmetaboliten und nur einer kleinen Menge unveränderter Substanz auf.

Eine Auswertung der pharmakokinetischen Daten von 577 Patienten zeigte kaum Unterschiede zu den aus Phase-I-Studien bekannten Ergebnissen. Die Pharmakokinetik von Docetaxel wird vom Alter oder Geschlecht der Patienten nicht beeinflusst. Bei einer geringen Anzahl Patienten (n = 23) mit Laborwerten, die eine leichte bis moderate Leberfunktionsstörung vermuten lassen (ALT, AST ≥ 1,5fache der oberen Normalwerte, alkalische Phosphatase ≥ 2,5fache der oberen Normalwerte), ist die Clearance um ca. 27% erniedrigt (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit leichter oder moderater Flüssigkeitsretention ist die Clearance von Docetaxel unverändert. Für Patienten mit starken Flüssigkeitseinlagerungen liegen keine Daten vor.

In der Kombination beeinflusste Docetaxel die Clearance von Doxorubicin und den Plasmaspiegel von Doxorubicinol (einem Metaboliten von Doxorubicin) nicht. Die Pharmakokinetik von Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid wurde nicht beeinflusst durch deren gleichzeitige Gabe.

Phase-I-Studien, die die Auswirkungen von Capecitabin auf die Pharmakokinetik von Docetaxel und umgekehrt untersuchten, zeigten keinen Effekt von Capecitabin auf die Pharmakokinetik von Docetaxel (C_{max} und AUC) und keinen Effekt von Docetaxel auf die Pharmakokinetik des Hauptmetaboliten von Capecitabin 5'-DFUR.

Die Clearance von Docetaxel in der Kombinationstherapie mit Cisplatin war ähnlich der nach Monotherapie. Das pharmakokinetische Profil von kurz nach einer Docetaxel-Infusion gegebenem Cisplatin ist ähnlich dem von Cisplatin allein.

Die kombinierte Anwendung von Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil bei 12 Patienten mit soliden Tumoren hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik der jeweiligen einzelnen Arzneimittel.

Der Einfluss von Prednison auf die Pharmakokinetik von Docetaxel mit Standard-Dexamethason Prämedikation wurde bei 42 Patienten untersucht. Es wurde kein Einfluss von Prednison auf die Pharmakokinetik von Docetaxel beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das karzinogene Potenzial von Docetaxel wurde nicht untersucht.

Docetaxel wirkt *in vitro* mutagen beim Test auf Chromosomenveränderungen bei CHO-K1-Zellen und *in vivo* beim Mikronukleustest der Maus. Es erzeugt jedoch keine Mutagenität beim Ames-Test oder beim CHO/HGPRT-Genmutationsassay. Diese Ergebnisse stimmen mit der pharmakologischen Aktivität von Docetaxel überein.

Bei Untersuchungen mit Nagetieren wurden unerwünschte Effekte auf die Hoden beobachtet, die einen negativen Einfluss von Docetaxel auf die männliche Fertilität vermuten lassen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 80
Ethanol
Citronensäure-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
2 Jahre.

Nach dem Öffnen der Durchstechflasche
Jede Durchstechflasche ist zur Einmalentnahme bestimmt und sollte sofort nach dem Öffnen verwendet werden. Für den Fall, dass sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Nach dem Hinzufügen in den Infusionsbeutel
Aus mikrobiologischer Sicht muss die Rekonstitution/Verdünnung unter kontrollierten und aseptischen Bedingungen stattfinden und das Arzneimittel sollte sofort verwendet werden. Für den Fall, dass es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Nach dem Hinzufügen in den Infusionsbeutel, so wie empfohlen, ist die Docetaxel-Infusionslösung bei Lagerung unter 25 °C 6 Stunden lang stabil. Sie sollte innerhalb von 6 Stunden (einschließlich der einstündigen intravenösen Infusion) verwendet werden.

Außerdem konnte die physikalische und chemische Stabilität der gebrauchsfertigen, wie empfohlen zubereiteten, Infusionslösung in PVC-freien Beuteln für bis zu 48 Stunden bei Lagerung zwischen 2 und 8 °C gezeigt werden.

Die Docetaxel-Infusionslösung ist übersättigt und kann daher nach einiger Zeit auskristallisieren. Wenn Kristalle sichtbar werden, darf die Lösung nicht mehr verwendet werden und ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

7-ml-Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) mit rotem Aluminiumsiegel und einem magentaroten *Flip-off*-Verschluss aus Kunststoff, enthält 4 ml Konzentrat.

Jede Faltschachtel enthält eine Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei der Zubereitung der TAXOTERE-Lösungen sollten die beim Umgang mit Zytostatika erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Das Tragen von Schutzhandschuhen wird empfohlen.

Bei Kontaminationen der Haut mit TAXOTERE-Konzentrat oder der Infusionslösung muss umgehend mit Seife und Wasser gründlich gereinigt werden. Bei Kontamination der Schleimhaut mit TAXOTERE-Konzentrat oder der Infusionslösung muss sofort mit viel Wasser gespült werden.

Zubereitung zur intravenösen Anwendung

Zubereitung der Infusionslösung
Andere Arzneimittel, die Docetaxel enthalten und aus 2 Durchstechflaschen bestehen (Konzentrat und Lösungsmittel), dürfen NICHT zusammen mit diesem Arzneimittel (TAXOTERE 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, welches nur 1 Durch-

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

stechflasche enthält) verwendet werden.

TAXOTERE 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erfordert KEINE vorherige Verdünnung mit einem Lösungsmittel und kann unmittelbar zur Infusionslösung hinzugefügt werden.

Jede Durchstechflasche ist zur Einmalentnahme bestimmt und sollte sofort verwendet werden.

Falls die Durchstechflaschen im Kühlschrank aufbewahrt wurden, sollte die erforderliche Anzahl der Packungen TAXOTERE-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor der Anwendung für 5 Minuten bei unter 25 °C stehen gelassen werden.
Um die erforderliche Dosis für den Patienten zu erhalten, können mehrere Durchstechflaschen TAXOTERE-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nötig sein. Die erforderliche Menge von TAXOTERE-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist aseptisch mit einer graduierten Spritze zu entnehmen.

Bei TAXOTERE 80 mg/4 ml beträgt die Konzentration von Docetaxel in der Durchstechflasche 20 mg/ml.
Das erforderliche Volumen von TAXOTERE-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss einem 250-ml-Infusionsbeutel oder einer Infusionsflasche mit einer einzigen Injektion („*one shot*") zugegeben werden, welche(r) eine 5-prozentige Glucoselösung oder eine isotonische Natriumchloridlösung zur Infusion enthält.

Falls eine größere Dosis als 190 mg Docetaxel benötigt wird, ist ein größeres Volumen an Infusionsmedium zu verwenden, so dass eine Konzentration von 0,74 mg/ml Docetaxel nicht überschritten wird.

Mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels bzw. der Infusionsflasche per Hand durch Hin-und-her-Kippen.

Die Infusionslösung in dem Infusionsbeutel sollte innerhalb von 6 Stunden bei unter 25 °C, einschließlich der einstündigen Infusion beim Patienten, verwendet werden.
Wie bei allen parenteral zu verabreichenden Produkten sollte die TAXOTERE-Infusionslösung vor Gebrauch visuell überprüft werden. Lösungen, die einen Niederschlag enthalten, sollten verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aventis Pharma S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/95/002/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung:
27. November 1995

Datum der letzten Verlängerung:
27. November 2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2010

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

PACKUNGSGRÖSSEN

N 1 1 Durchstechflasche
KP 1 Durchstechflasche

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (0180) 222 20 10*
Telefax: (0180) 222 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi-aventis.com

*0,06 €/Anruf.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin

Juli 2010 323555

8.10.2 Gemcitabin

FACHINFORMATION ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Lilly

GEMZAR®

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GEMZAR® 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
GEMZAR® 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält Gemcitabinhydrochlorid entsprechend 200 mg Gemcitabin.
Eine Durchstechflasche enthält Gemcitabinhydrochlorid entsprechend 1000 mg Gemcitabin.
Nach Zubereitung enthält die Lösung 38 mg/ml Gemcitabin.

Sonstige Bestandteile:
Jede 200 mg Durchstechflasche enthält 3,5 mg (< 1 mmol) Natrium.
Jede 1000 mg Durchstechflasche enthält 17,5 mg (< 1 mmol) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weißes bis weißliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt.

Gemcitabin ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas angezeigt.

Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.

Gemcitabin ist in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem epithelialen Ovarialkarzinom, bei Patientinnen mit einem Rezidiv nach einer rezidivfreien Zeit von mindestens 6 Monaten nach einer platinbasierten Erstlinientherapie angezeigt.

Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Gemcitabin sollte nur durch einen Arzt mit Chemotherapieerfahrung bei Krebserkrankungen erfolgen.

Empfohlene Dosierung

Harnblasenkarzinom
Kombinationstherapie
Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1000 mg/m² Körperoberfläche, über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert. Die Dosis sollte an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus in Kombination mit Cisplatin gegeben werden. Cisplatin wird in einer Dosis von 70 mg/m² Körperoberfläche am Tag 1 nach Gemcitabin oder am Tag 2 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus gegeben. Dieser vierwöchige Zyklus wird anschließend wiederholt.
Eine Dosisreduktion, abhängig von dem beim Patienten auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Pankreaskarzinom
Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1000 mg/m² Körperoberfläche über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert. Dies sollte während eines Zeitraums von sieben Wochen einmal wöchentlich wiederholt werden. Danach folgt eine Woche Pause. In den anschließenden Behandlungszyklen sollte die Infusion über einen Zeitraum von 3 Wochen einmal wöchentlich gegeben werden, gefolgt von einer Woche Pause. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
Monotherapie
Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1000 mg/m² Körperoberfläche als 30 minütige intravenöse Infusion. Diese wird einmal wöchentlich für einen Zeitraum von 3 Wochen wiederholt, gefolgt von einer Woche Pause. Dieser 4-Wochen-Zyklus wird anschließend wiederholt. Eine Dosisreduktion, abhängig von Grad der Toxizität beim Patienten, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Kombinationstherapie
Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1250 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 8 des Behandlungszyklus (21 Tage) als 30 minütige intravenöse Infusion. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Grad der Toxizität beim Patienten, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen. Cisplatin wurde in Dosierungen von 75 – 100 mg/m² einmal alle 3 Wochen eingesetzt.

Brustkrebs
Kombinationstherapie
Für die Kombination von Gemcitabin mit Paclitaxel werden eine intravenöse Infusion von Paclitaxel (175 mg/m² Körperoberfläche) über einen Zeitraum von etwa 3 Stunden am Tag 1 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus und anschließend an den Tagen 1 und 8 eine intravenöse Infusion von Gemcitabin (1250 mg/m² Körperoberfläche) über einen Zeitraum von 30 Minuten empfohlen.
Eine Dosisreduktion, abhängig von dem bei der Patientin auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.
Vor der Anwendung der Kombination von Gemcitabin und Paclitaxel sollte die Patientin eine absolute Granulozytenzahl von mindestens 1500 (x 10^9/l) haben.

Ovarialkarzinom
Kombinationstherapie
Für Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin wird eine Dosis von 1000 mg Gemcitabin/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus, über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert, empfohlen. Nach Gemcitabin wird Carboplatin am Tag 1 gegeben, wobei eine Area under curve (AUC) von 4,0 mg/ml·min erreicht werden sollte. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Monitoring der Toxizitäten und Dosisanpassung aufgrund der Toxizität
Dosisanpassung aufgrund nicht hämatologischer Toxizität
Regelmäßige körperliche Untersuchungen und eine Kontrolle der Nieren- und Leberfunktion müssen durchgeführt werden, um nicht-hämatologische Toxizitäten festzustellen. Eine Dosisreduktion, abhängig von dem bei dem Patienten auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen. Generell muss eine Therapie mit Gemcitabin bei schwerer (Grade 3 oder 4) nicht-hämatologischer Toxizität, mit Ausnahme von Übelkeit/Erbrechen, abhängig von der Beurteilung des behandelnden Arztes ausgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden. Die nächste Gabe muss ausgesetzt werden, bis die Toxizität nach Beurteilung des Arztes abgeklungen ist.

Zu Dosisanpassungen von Cisplatin, Carboplatin und Paclitaxel in einer Kombinationstherapie, sehen Sie bitte in den entsprechenden Fachinformationen nach.

Dosisanpassung aufgrund der hämatologischen Toxizität:
Beginn eines Zyklus
Bei allen Indikationen muss der Patient vor jeder Dosis hinsichtlich Thrombozyten- und Granulozytenzahl überwacht werden. Die Patienten müssen mindestens absolute Granulozytenzahlen von 1500 (× 10^9/l) und Thrombozytenzahlen von 100.000 (× 10^9/l) vor dem Beginn eines Zyklus haben.

Innerhalb eines Zyklus
Dosisanpassungen von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus müssen nach folgenden Tabellen vorgenommen werden:

Siehe Tabellen auf Seite 2

Dosisanpassung aufgrund hämatologischer Toxizitäten bei zukünftigen Behandlungszyklen für alle Indikationen
Die Gemcitabindosis sollte auf 75% der ursprünglichen Dosis des Zyklus reduziert werden, wenn folgende hämatologische Toxizitäten auftreten:

- absolute Granulozytenzahl < 500 × 10^9/l länger als 5 Tage

Januar 2009

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

- absolute Granulozytenzahl < 100 × 10^6/l länger als 3 Tage
- febrile Neutropenie
- Thrombozyten < 25.000 × 10^6/l
- Verschieben des nächsten Behandlungszyklus um mehr als eine Woche aufgrund von Toxizität

Art der Anwendung

Gemzar® wird während der Infusion gut vertragen und kann ambulant gegeben werden. Wenn es zu einem Extravasat kommt, muss im allgemeinen die Infusion sofort gestoppt und in einem anderen Blutgefäß neu begonnen werden. Der Patient sollte nach der Infusion sorgfältig überwacht werden.

Hinweise zur Zubereitung, siehe Abschnitt 6.6.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Gemcitabin muss bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da es zu wenig Informationen aus klinischen Prüfungen für eine klare Dosisempfehlung für diese Patienten gibt. (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2.).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Gemcitabin wurde bei Patienten über 65 Jahren gut vertragen. Es gibt keine Anhaltspunkte, dass eine Dosisanpassung bei Älteren, außer der bei allen Patienten empfohlenen erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahren)

Gemcitabin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Gemcitabin oder einen der sonstigen Bestandteile.
Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Verlängerung der Infusionszeit und Verkürzung des Zeitabstands zwischen den Dosen erhöhen die Toxizität.

Hämatologische Toxizität

Gemcitabin kann die Knochenmarksfunktion unterdrücken. Dies manifestiert sich als Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie.

Patienten, die Gemcitabin erhalten, müssen vor jeder Dosis hinsichtlich Thrombozyten-, Leukozyten- und Granulozytenzahl überwacht werden. Ein Aussetzen oder eine Anpassung der Therapie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine Gemcitabin-induzierte Knochenmarkdepression aufgetreten ist (siehe Abschnitt 4.2.). Allerdings ist die Myelosuppression von kurzer Dauer und führt üblicherweise nicht zu Dosisreduktionen und selten zum Absetzen. Die peripheren Blutwerte können weiter absinken, nachdem die Behandlung mit Gemcitabin beendet wurde. Bei Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkfunktion sollte die Behandlung mit Vorsicht begonnen werden. Wie bei anderen Behandlungen mit zytotoxischen Substanzen, muss das Risiko einer kumulativen Knochenmarkshemmung beachtet werden, wenn Gemcitabin zusammen mit anderer Chemotherapie gegeben wird.

Dosisanpassung von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus für Blasenkarzinom, NSCLC und Pankreaskarzinom, bei Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin

absolute Granulozytenzahl (× 10^6/l)		Thrombozytenzahl (× 10^6/l)	Prozent der vollen Gemzardosis (%)
> 1000	und	> 100.000	100
500 – 1000	oder	50.000 – 100.000	75
< 500	oder	< 50.000	Unterbrechung der Behandlung *

* Die ausgesetzte Behandlung kann innerhalb eines Zyklus erst wieder begonnen werden, wenn die Gesamtgranulozytenzahl mindestens 500 × 10^6/l und die Thrombozytenzahl 50.000 × 10^6/l erreicht.

Dosisanpassung von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus für Brustkrebs in Kombination mit Paclitaxel

absolute Granulozytenzahl (× 10^6/l)		Thrombozytenzahl (× 10^6/l)	Prozent der vollen Gemzardosis (%)
≥ 1200	und	> 75.000	100
1000 – < 1200	oder	50.000 – 75.000	75
700 – < 1000	und	≥ 50.000	50
< 700	oder	< 50.000	Unterbrechung der Behandlung *

* Die ausgesetzte Behandlung kann im gleichen Zyklus nicht wieder begonnen werden. Die Behandlung kann an Tag 1 des nächsten Zyklus wieder begonnen werden, wenn die Gesamtgranulozytenzahl mindestens 1.500 × 10^6/l und die Thrombozytenzahl 100.000 × 10^6/l erreicht.

Dosisanpassung von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus für Ovarialkarzinom, in Kombination mit Carboplatin

absolute Granulozytenzahl (× 10^6/l)		Thrombozytenzahl (× 10^6/l)	Prozent der vollen Gemzardosis (%)
> 1500	und	≥ 100.000	100
1000 – 1500	oder	75.000 – 100.000	50
< 1000	oder	< 75.000	Unterbrechung der Behandlung *

* Die ausgesetzte Behandlung kann im gleichen Zyklus nicht wieder begonnen werden. Die Behandlung kann an Tag 1 des nächsten Zyklus wieder begonnen werden, wenn die Gesamtgranulozytenzahl mindestens 1.500 × 10^6/l und die Thrombozytenzahl 100.000 × 10^6/l erreicht.

Leberinsuffizienz

Wird Gemcitabin Patienten mit Lebermetastasen oder Hepatitis, Alkoholismus oder Leberzirrhose in der Vorgeschichte gegeben, kann es zu einer Verschlechterung der bestehenden Leberinsuffizienz kommen.

Nieren und Leberfunktion (einschließlich virologische Tests) müssen in regelmäßigen Abständen anhand der Blutwerte überprüft werden.

Gemcitabin muss bei Patienten mit Leberinsuffizienz oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden, da es zu wenig Informationen aus klinischen Prüfungen für eine klare Dosisempfehlung für diese Patienten gibt (siehe Abschnitt 4.2.)

Gleichzeitige Strahlentherapie

Gleichzeitige Strahlentherapie (gleichzeitig oder im Abstand von ≤ 7 Tagen): Es wurden Toxizitäten berichtet (siehe Abschnitt 4.5 zu weiteren Einzelheiten und Empfehlungen).

Lebendimpfstoffe

Gelbfieberimpfungen und andere attenuierte Lebendimpfstoffe werden bei Patienten, die mit Gemcitabin behandelt werden, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Aufgrund des Risikos von kardialen und/oder vaskulären Funktionsstörungen mit Gemcitabin, ist besondere Vorsicht bei Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese erforderlich.

Lungenerkrankungen

Auswirkungen auf die Lunge, manchmal schwerwiegende (wie Lungenödem, interstitielle Pneumonitis oder akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen (ARDS)) wurden im Zusammenhang mit einer Gemcitabin-Therapie berichtet. Die Ätiologie dieser Ereignisse ist nicht bekannt. In solchen Fällen muss der Abbruch der Gemcitabin-Behandlung in Betracht gezogen werden. Frühzeitige supportive Maßnahmen können zur Besserung der Beschwerden beitragen.

Erkrankungen der Nieren

Klinische Befunde, übereinstimmend mit einem hämolytisch-urämischen Syndrom (HUS), wurden selten berichtet bei Patienten, die Gemcitabin erhielten (siehe Abschnitt 4.8.). Die Behandlung mit Gemcitabin sollte bei den ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie abgebrochen werden, wie bei schnell abneh-

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

menden Hämoglobinwerten mit gleichzeitiger Thrombozytopenie, Erhöhung von Serumbilirubin, Serumkreatinin, Harnstoff oder LDH. Ein Nierenversagen ist möglicherweise bei Absetzen der Therapie nicht reversibel und kann eine Dialyse erfordern.

Fertilität
In Fertilitätsstudien hat Gemcitabin bei männlichen Mäusen Hypospermatogenese verursacht (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird Männern, die mit Gemcitabin behandelt werden, empfohlen während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit einer Infertilität durch die Therapie mit Gemcitabin über eine Kryokonservierung von Sperma beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium
Gemzar® 200 mg enthält 3,5 mg (< 1 mmol) Natrium pro Durchstechflasche. Dieses sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer kontrollierten Natrium-Diät.
Gemzar® 1 g enthält 17,5 mg (< 1 mmol) Natrium pro Durchstechflasche. Dieses sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer kontrollierten Natrium-Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine speziellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2)

Strahlentherapie
Gleichzeitige Strahlentherapie (gleichzeitig oder im Abstand von ≤ 7 Tagen): Die Toxizität dieser kombinierten Behandlung hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab, einschließlich der Gemcitabin Dosis, der Häufigkeit der Gemcitabin Gabe, der Strahlendosis, der Vorbereitung der Strahlenanwendung, dem bestrahlten Gewebe und dem bestrahlten Volumen. Präklinische und klinische Studien haben gezeigt, dass Gemcitabin eine strahlensensibilisierende Wirkung hat.
In einer einzelnen klinischen Studie, in der Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom in bis zu 6 aufeinander folgenden Wochen jeweils bis zu 1000 mg/m² Gemcitabin gleichzeitig mit einer Bestrahlung des Thorax gegeben wurde, wurden schwerwiegende und möglicherweise lebensbedrohliche Mukositiden, insbesondere Ösophagitis und Pneumonitis, beobachtet, speziell bei Patienten, bei denen ein großes Volumen bestrahlt wurde (mittlere Behandlungsvolumina 4795 cm³).
Später durchgeführte Studien haben gezeigt, dass es möglich ist, Gemcitabin in niedrigerer Dosierung gleichzeitig mit einer Strahlentherapie zu geben bei berechenbarer Toxizität, wie eine Phase II-Studie bei NSCLC-Patienten, in der eine Bestrahlung des Thorax mit Dosen von 66 Gy gleichzeitig mit einer Verabreichung von Gemcitabin (600 mg/m² vier mal) und Cisplatin (80 mg/m² zwei mal) innerhalb von 6 Wochen gegeben wurde. Das optimale Dosierungsschema für die sichere Anwendung von Gemcitabin zusammen mit therapeutischen Strahlendosen ist jedoch nicht für alle Tumorarten bekannt.
Nicht gleichzeitig (im Abstand von > 7 Tagen): Die Analyse der Daten ergibt keine erhöhte Toxizität, wenn Gemcitabin mehr als 7 Tage vor oder nach einer Bestrahlung gegeben wird, mit Ausnahme eines „Radiation Recall" Phänomens.
Aus den Daten lässt sich schließen, dass eine Behandlung mit Gemcitabin begonnen werden kann, nachdem die akuten Wirkungen der Strahlentherapie abgeklungen sind bzw. mindestens eine Woche nach der Bestrahlung.
Strahlenschäden am bestrahlten Gewebe (z. B. Ösophagitis, Kolitis und Pneumonitis) wurden im Zusammenhang mit der gleichzeitigen und nicht gleichzeitigen Anwendung von Gemcitabin berichtet.

Andere
Eine Gelbfieberimpfung und andere attenuierte Lebendimpfstoffe werden nicht empfohlen aufgrund des Risikos einer systemischem, möglicherweise tödlichen Erkrankung, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Gemcitabin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3.). Aufgrund der Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien und des Wirkungsmechamismus, darf die Substanz nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, außer wenn unbedingt erforderlich. Frauen sollten angewiesen werden, während einer Behandlung mit Gemcitabin nicht schwanger zu werden und Ihren behandelnden Arzt unverzüglich zu informieren, wenn dieses trotzdem eintreten sollte.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Gemcitabin in der Muttermilch ausgeschieden wird und Nebenwirkungen beim gestillten Kind können nicht ausgeschlossen werden. Während einer Gemcitabin-Behandlung muss abgestillt werden.

Fertilität
In Fertilitätsstudien verursachte Gemcitabin bei männlichen Mäusen eine reversible Hypospermatogenese (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird Männern empfohlen, während der Behandlung mit Gemcitabin und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit der Infertilität durch eine Gemcitabin-Therapie über eine Kryokonservierung von Sperma beraten zu lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch kann Gemcitabin leichte bis mäßige Schläfrigkeit verursachen, insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol. Die Patienten müssen vor der aktiven Teilnahme am Verkehr oder dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, solange nicht gesichert ist, dass sie nicht schläfrig werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Gemcitabin-Behandlung gehören: Übelkeit mit oder ohne Erbrechen, erhöhte Transaminasen (AST, ALT) und alkalische Phosphatase, berichtet bei etwa 60% der Patienten; Proteinurie und Hämaturie, berichtet bei etwa 50% der Patienten; Atemnot, berichtet bei 10–40% der Patienten (die höchste Inzidenz bei Patienten mit Lungenkrebs); allergische Hautausschläge treten bei etwa 25% der Patienten auf und sind bei etwa 10% der Patienten mit Juckreiz verbunden. Die Häufigkeit und der Schweregrad der Nebenwirkungen hängen von der Dosis, der Infusionsgeschwindigkeit und dem Abstand zwischen den einzelnen Dosen ab (siehe Abschnitt 4.4).
Dosisbegrenzende Nebenwirkungen sind eine Abnahme der Thrombozyten-, Leukozyten- und Granulozytenzahl (siehe Abschnitt 4.2).

Daten aus klinischen Prüfungen
Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 – < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 – < 1/100), selten (≥ 1/10.000 – < 1/1000), sehr selten (< 1/10.000).

Die folgende Tabelle von Nebenwirkungen und Häufigkeiten beruht auf Daten aus klinischen Studien. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklassen	Häufigkeitsgruppe
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig • Leukopenie (Neutropenie Grad 3 = 19,3%; Grad 4 = 6%) Die Knochenmarkssuppression ist üblicherweise leicht bis mäßig und betrifft meistens die Granulozytenzahl (siehe Abschnitt 4.2) • Thrombozytopenie • Anämie Häufig • Febrile Neutropenie Sehr selten • Thrombozytose
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten • Anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig • Appetitlosigkeit

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Erfahrungen nach der Markteinführung (Spontanberichte), Häufigkeit unbekannt (kann aus den vorliegenden Daten nicht bestimmt werden)

Erkrankungen des Nervensystems
Schlaganfall

Herzerkrankungen
Arrythmie, überwiegend supraventrikulär
Herzinsuffizienz

Gefässerkrankungen
Klinische Anzeichen einer peripheren Vaskulitis und einer Gangrän

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Lungenödem
Akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Ischämische Kolitis

Leber- und Gallenerkrankungen
Schwere Lebertoxizität, einschließlich Leberversagen und Tod

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Schwere Hautreaktionen, einschließlich Abschuppung und Ausschlag mit Blasenbildung, Lyell Syndrom, Steven-Johnson Syndrom

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)
Hämolytisch-urämisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Radiation Recall

Kombinationstherapie bei Brustkrebs
Die Häufigkeit von Grad 3 und 4 hämatologischen Toxizitäten, insbesondere Neutropenie, nimmt zu, wenn Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel eingesetzt wird. Allerdings ist die Zunahme dieser Nebenwirkungen nicht mit einer erhöhten Inzidenz von Infektionen oder Blutungsereignissen verbunden. Fatigue und febrile Neutropenie treten häufiger auf, wenn Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel verwendet wird. Fatigue, die nicht mit einer Anämie verbunden ist, klingt üblicherweise nach dem ersten Zyklus ab.

Siehe Tabellen auf Seite 5

4.9 Überdosierung

Es gibt kein Antidot bei einer Überdosierung mit Gemcitabin. Einzeldosen von bis zu 5700 mg/m² Körperoberfläche wurden alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben, mit klinisch akzeptabler Toxizität. Wenn der Verdacht einer Überdosierung besteht, sollten die Blutzellwerte des Patienten überwacht werden und eine geeignete Behandlung, wie benötigt, begonnen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pyrimidin Analoga
ATC-Code L01B C05

Erkrankungen des Nervensystems	Häufig • Kopfschmerzen • Schläfrigkeit • Schlaflosigkeit
Herzerkrankungen	Selten • Myokardinfarkt
Gefässerkrankungen	Selten • Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig • Dyspnoe – üblicherweise leicht und schnell ohne Behandlung abklingend Häufig • Husten • Schnupfen Gelegentlich • interstitielle Pneumonitis (siehe Abschnitt 4.4) • Bronchospasmus – üblicherweise leicht und vorübergehend, kann aber auch parenterale Behandlung erfordern
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig • Übelkeit • Erbrechen Häufig • Durchfall • Stomatitis und Ulzeration der Mundschleimhaut • Verstopfung
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig • Erhöhung von Transaminasen (AST und ALT), alkalischer Phosphatase Häufig • erhöhtes Bilirubin Selten • Erhöhte Gammaglutamyl Transferase (GGT)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig • Allergischer Hautausschlag, häufig begleitet von Juckreiz • Haarausfall Häufig • Juckreiz • Schwitzen Selten • Ulzeration • Blasen- und Geschwürbildung • Abschuppung Sehr selten • Schwere Hautreaktionen, einschließlich Abschuppung und Ausschlag mit Blasenbildung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig • Rückenschmerzen • Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig • Hämaturie • Leichte Proteinurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig • Grippeähnliche Symptome – die häufigsten Symptome waren Fieber, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Schwäche und Appetitlosigkeit. Husten, Schnupfen, Unwohlsein, Schwitzen und Schlafstörungen wurden auch berichtet. • Ödeme/periphere Ödeme, einschließlich Gesichtsödeme. Die Ödeme sind üblicherweise reversibel nach Beendigung der Behandlung. Häufig • Fieber • Asthenie • Schüttelfrost Selten • Reaktionen an der Injektionsstelle, üblicherweise leichter Art
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Strahlenschäden (siehe Abschnitt 4.5)

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Zytotoxische Aktivität in Zellkulturmodellen: Gemcitabin wirkt in zahlreichen Kulturen von menschlichen und murinen Tumorzellen deutlich zytotoxisch. Es wirkt zellphasenspezifisch, wobei hauptsächlich Zellen während der DNS-Synthese (S-Phase) abgetötet werden; unter bestimmten Bedingungen wird die Zellprogression am Übergang von der G1- zur S-Phase blockiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin in vitro ist sowohl konzentrations- als auch zeitabhängig.

Antitumor-Aktivität in präklinischen Modellen: Die Antitumoraktivität von Gemcitabin in Tumormodellen am Tier ist abhängig von der Häufigkeit der Verabreichung. Wird Gemcitabin täglich verabreicht, ist die Letalität unter den Tieren bei relativ geringer Antitumor-Aktivität deutlich erhöht. Wenn dagegen Gemcitabin jeden dritten oder vierten Tag verabreicht wird, können Mäusen nicht-letale Dosen mit hervorragender Aktivität gegen eine Reihe von Tumoren verabreicht werden.

Wirkmechanismus

Zellmetabolismus und Wirkmechanismus: Gemcitabin (dFdC), ein Pyrimidin-Antimetabolit, wird durch Nucleosidkinasen intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nukleosid (dFdCDP) und Triphosphat-Nukleosid (dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf der Hemmung der DNA Synthese durch zwei Wirkungen von dFdCDP und dFdCTP. Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonukleotidreduktase, die die Reaktion katalysiert, welche Deoxynukleosidtriphosphate (dCTP) für die DNS-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms durch dFdCDP bewirkt eine allgemeine Reduktion der Konzentration von Deoxynukleosiden und speziell von dCTP. Zum zweiten konkurriert dFdCTP mit dCTP um den Einbau in die DNS (Selbst-Potenzierung). Außerdem kann in geringem Ausmaß ebenfalls Gemcitabin in die RNS eingebaut werden. Durch die Reduktion an intrazellulärem dCTP wird der Einbau von dFdCTP in die DNS verstärkt. Die DNS-Polymerase Epsilon ist nicht in der Lage, Gemcitabin zu entfernen und die gebildeten DNS-Stränge zu reparieren. Nachdem Gemcitabin in die DNS eingebaut wurde, erfolgt der Einbau eines weiteren Nukleotids in den DNS-Strang. Nach diesem Einbau resultiert eine vollständige Hemmung der weiteren DNS-Synthese (maskierter Kettenabbruch). Nach Einbau in die DNS scheint Gemcitabin den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren.

Klinische Daten

Harnblasenkarzinom

Eine randomisierte Phase III Studie mit 405 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten Urothelkarzinom zeigte keine Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsarmen Gemcitabin/Cisplatin versus Methotrexat/Vinblastin/Adriamycin/Cisplatin (MVAC), in Bezug auf das mittlere Überleben (12,8 und 14,8 Monate, p=0,547), Zeit bis zur Tumorprogression (7,4 und 7,6 Monate, p=0,842) und Ansprechrate (49,4% und 45,7%, p=0,512). Allerdings hatte die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin ein besseres Toxizitätsprofil als MVAC.

Kombinationstherapie bei Brustkrebs

Grad 3 und 4 Nebenwirkungen Paclitaxel versus Gemcitabin plus Paclitaxel				
	Anzahl (%) der Patienten			
	Paclitaxel Arm (N = 259)		Gemcitabin plus Paclitaxel Arm (N = 262)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Hämatologisch				
Anämie	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Thrombozytopenie	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenie	11 (4,2)	17 (6,6) *	82 (31,3)	45 (17,2) *
Nicht-Hämatologisch				
Febrile Neutropenie	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Fatigue	3 (1,2)	1 (0.4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrhoe	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorische Neuropathie	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Sensorische Neuropathie	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

* Eine für mehr als 7 Tage anhaltende Grad 4 Neutropenie trat bei 12,6% der Patienten im Kombinationsarm und 5,0% der Patienten im Paclitaxelarm auf.

Kombinationstherapie bei Harnblasenkarzinom

Grad 3 und 4 Nebenwirkungen MVAC versus Gemcitabin plus Cisplatin				
	Anzahl (%) der Patienten			
	MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin) Arm (N=196)		Gemcitabin plus Cisplatin Arm (N=200)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Hämatologisch				
Anämie	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Thrombozytopenie	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Nicht-Hämatologisch				
Übelkeit und Erbrechen	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrhoe	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infektion	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinationtherapie beim Ovarialkarzinom

Grad 3 und 4 Nebenwirkungen Carboplatin versus Gemcitabin plus Carboplatin				
	Anzahl (%) der Patienten			
	Carboplatin Arm (N=174)		Gemcitabin plus Carboplatin Arm (N=175)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Hämatologisch				
Anämie	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenie	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Thrombozytopenie	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopenie	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nicht-Hämatologisch				
Hämorrhagie	0 (0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Febrile Neutropenie	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Infektion ohne Neutropenie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

Eine sensorische Neuropathie war ebenso häufiger im Kombinationsarm als bei Carboplatin-Monotherapie.

Pankreaskarzinom
In einer randomisierten Phase III Studie bei 126 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten Pankreaskarzinom, zeigte Gemcitabin eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate hinsichtlich eines klinischen Nutzen („clinical benefit response") als 5-Fluorouracil (23,8% und 4,8%, p = 0,0022). Ebenso wurde bei Patienten, die mit Gemcitabin behandelt wurden, im Vergleich zu 5-Fluorouracil eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Progress von 0,9 auf 2,3 Monate (log-rank p < 0,0002) und eine statistisch signifikante Verlängerung des mittleren Überlebens von 4,4 auf 5,7 Monate (log-rank p < 0,0024) beobachtet.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
In einer randomisierten Phase III Studie bei 522 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC, zeigte Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate als Cisplatin alleine (31,0% und 12,0%, p < 0,0001). Eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Progression, von 3,7 auf 5,6 Monate (log-rank p < 0,0012) und eine statistisch signifikante Verlängerung des mittleren Überlebens von 7,6 Monaten auf 9,1 Monate (log-rank p < 0,004) wurde bei Patienten, die mit Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden beobachtet, verglichen mit Cisplatin alleine.

In einer anderen randomisierten Phase III Study von 135 Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB or IV zeigte eine Kombination von Gemcitabin und Cisplatin eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate als eine Kombination von Cisplatin und Etoposid (40,6% und 21,2 %, p = 0,025). Eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Progress von 4,3 auf 6,9 Monate (p = 0,014) wurde bei mit Gemcitabin/Cisplatin im Vergleich zu den mit Etoposid/Cisplatin behandelten Patienten beobachtet.

In beiden Studien wurde eine vergleichbare Verträglichkeit in den zwei Behandlungsarmen gefunden.

Ovarialkarzinom
In einer randomisierten Phase III Studie, wurden 356 Patienten mit fortgeschrittenem epithelialen Ovarialkarzinom mit einem Rezidiv mindestens 6 Monate nach Abschluss einer platinhaltigen Therapie randomisiert auf eine Therapie mit Gemcitabin und Carboplatin (GCb) oder Carboplatin (Cb). Es wurde eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression, von 5,8 auf 8,6 Monate (log rank p = 0,0038) bei den mit GCb behandelten Patienten beobachtet, verglichen mit den mit Cb behandelten Patienten. Unterschiede in der Ansprechrate von 47,2% in dem GCb Arm versus 30,9% im Cb Arm (p = 0,0016) und ein mittleres Überleben von 18 Monaten (GCb) versus 17,3 (Cb) (p = 0,73) waren günstiger im GCb Arm.

Brustkrebs
In einer randomisierten Phase III Studie mit 529 Patienten mit inoperablem, lokal rezidivierenden oder metastasierten Brustkrebs mit Rezidiv nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie, zeigte Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur bestätigten Tumorprogression von 3,98 auf 6,14 Monaten (log-rank p = 0,0002) bei mit Gemcitabine/Paclitaxel behandelten Patienten verglichen mit Paclitaxel behandelten Patienten. Nach 377 Todesfällen betrug das Gesamtüberleben 18,6 Monate versus 15,8 Monate (HR 0,82, p = 0,0489) bei den mit Gemcitabin/Paclitaxel verglichen mit den mit Paclitaxel behandelten Patienten, und die Gesamtansprechrate betrug 41,4% und 26,2% (p = 0,0002).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Gemcitabin wurde in sieben klinischen Studien an insgesamt 353 Patienten untersucht. Die 121 Frauen und 232 Männer waren zwischen 29 und 79 Jahren alt. Von diesen Patienten litten etwa 45 % an einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom und 35 % an einem Pankreaskarzinom. Die folgenden pharmakokinetischen Parameter wurden bei Dosierungen zwischen 500 und 2592 mg/m², die über 0,4 bis 1,2 Stunden infundiert wurden, erhoben. Die Plasma-Spitzen-Konzentration ermittelt innerhalb von 5 Minuten nach Ende der Infusion waren: 3,2 – 45,5 µg/ml. Nach einer Infusion von 1000 mg/m²/30 min werden Konzentrationen der Muttersubstanz von über 5 µg/ml für etwa 30 min nach Infusion erreicht; in der daran anschließenden Stunde liegen sie über 0,4 µg/ml.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartimentes betrug: 12,4 l/m² bei Frauen und 17,5 l/m² bei Männern (die interindividuelle Variabilität betrug 91,9 %).
Das Verteilungsvolumen des peripheren Kompartimentes betrug: 47,4 l/m² (nicht geschlechtsabhängig).
Die Plasmaproteinbindung war vernachlässigbar gering.

Halbwertzeit: 42 – 94 Minuten in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Bei dem empfohlenen Dosierungsschema ist die Ausscheidung von Gemcitabin innerhalb von 5 – 11 Stunden nach Infusionsbeginn nahezu vollständig abgeschlossen. Bei einmaliger Gabe pro Woche kumuliert Gemcitabin nicht.

Metabolismus:
Gemcitabin wird durch die Cytidindeaminase rasch in der Leber, den Nieren, im Blut und weiteren Organen metabolisiert. Durch intrazellulären Metabolismus entstehen Gemcitabinmono-, -di- und -triphosphat (dFdCMP, dFdCDP und dFdCTP), von denen dFdCDP und dFdCTP als aktive Metaboliten angesehen werden. Diese intrazellulären Metaboliten wurden nicht im Plasma und im Urin gefunden. Der primäre Metabolit 2'-Deoxy-2', 2'-difluoruridin (dFdU) ist inaktiv und kommt im Plasma und im Urin vor.

Ausscheidung
Systemische Clearance: 29,2 l/Stunde/m² bis 92,2 l/Stunde/m², abhängig vom Geschlecht und vom Alter (die interindividuelle Variabilität betrug 52,2 %). Die Clearancewerte für Frauen liegen etwa 25 % unter denen für Männer. Die Clearance verringert sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen im höheren Alter. Die niedrigeren Clearancewerte für Frauen und Männer machen für die empfohlenen Gemcitabin-Dosen von 1000 mg/m² als 30 minütige Infusion jedoch keine Dosisreduktion erforderlich.

Ausscheidung im Harn: weniger als 10 % werden als unverändertes Gemcitabin ausgeschieden.

Renale Clearance: 2 – 7 l/Stunde/m²

Innerhalb einer Woche werden 92 % – 98 % der Gemcitabin-Dosis ausgeschieden, 99 % davon im Urin, hauptsächlich in Form von dFdU. 1 % der Dosis wird über den Faeces ausgeschieden.

Kinetik von dFdCTP
Dieser Metabolit wird in peripheren mononuklearen Blutzellen gefunden; auf diese Zellen beziehen sich die folgenden Angaben. Die intrazellulären Konzentrationen steigen in Relation zur verabreichten Gemcitabindosis von 35 – 350 mg/m²/30 min, wobei steady-state Konzentrationen von 0,4 – 5 µg/ml erreicht werden. Plasma-Konzentrationen von über 5 µg Gemcitabin/ml führen offenbar zu einer intrazellulären Sättigung von dFdCTP.
Halbwertszeit der terminalen Elimination: 0,7 – 12 Stunden.

Kinetik von dFdU
Plasma-Spitzen-Konzentration (3 – 15 min nach einer 30-minütigen Infusion von 1000 mg/m²): 28 – 52 µg/ml.
Plasma-Talspiegel nach einmaliger Gabe pro Woche: 0,07 – 1,12 µg/ml wobei keine Kumulation ersichtlich ist.
Triphasischer Plasmakonzentrationsverlauf gegen die Zeit; mittlere terminale Halbwertszeit 65 Stunden (33 – 84 Stunden).
Bildung von dFdU aus der Muttersubstanz: 91 % – 98 %. Mittleres Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments: 18 l/m² (11 – 22 l/m²).
Mittleres Verteilungsvolumen im steady-state (Vss): 150 l/m² (96 – 228 l/m²).

Gewebeverteilung: ausgedehnt
Mittlere Clearance: 2,5 l/Stunde/m² (1 – 4 l/Stunde/m²)
Urinausscheidung: vollständig

Gemcitabin und Paclitaxel Kombinationstherapie
Eine Kombinationstherapie änderte die Pharmakokinetik von Gemcitabin oder Paclitaxel nicht.

Gemcitabin und Carboplatin Kombinationstherapie
Die Pharmakokinetik von Gemcitabin war in Kombination mit Carboplatin nicht verändert.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Eine leicht bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate 30 ml/min – 80 ml/min) hat keine gleichbleibende, signifikante Wirkung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Gemcitabin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit Mehrfachdosierung von einer Dauer bis zu 6 Monaten mit Mäusen und Hunden war das wesenliche Ergebnis eine von Dosierungsintervall und Dosis abhängige reversible Hemmung der Hämatopoese.

Gemcitabin ist mutagen *in vitro* (Mutationstest) und *in vivo* (Knochenmark Mikronu-

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

kleus Test). Langzeittierstudien des kanzerogenen Potentials wurden nicht durchgeführt. In Fertilitätsstudien verursachte Gemcitabin bei männlichen Mäusen eine reversible Hypospermatogenese. Auf die Fertilität von weiblichen Mäusen wurde keine Wirkung festgestellt. Die Auswertung von Tierstudien hat eine Reproduktionstoxizität gezeigt, wie z. B. konnatale Defekte und andere Einflüsse auf die Entwicklung des Embryo oder Fötus, den Verlauf der Gestation oder der peri- und postnatalen Entwicklung.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gemzar® 200 mg
Mannitol (E 421)
Natriumacetat (E 262)
Salzsäure (E 507) (zur pH Einstellung)
Natriumhydroxid (E 524) (zur pH Einstellung)

Gemzar® 1 g
Mannitol (E 421)
Natriumacetat (E 262)
Salzsäure (E 507) (zur pH Einstellung)
Natriumhydroxid (E 524) (zur pH Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden außer denen, die im Abschnitt 6.6 genannt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Durchstechflaschen: 3 Jahre.

Zubereitete Lösung
Eine chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 30 °C gezeigt. Aus mikrobiologischen Gründen sollte die Lösung unmittelbar verwendet werden. Wird sie nicht unmittelbar verwendet, ist der Anwender verantwortlich für Aufbewahrungszeit und -bedingungen. Diese sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei Raumtemperatur betragen, es sei denn die Lösung (und weitere Verdünnung sofern zutreffend) wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen zubereitet.
Die zubereitete Gemcitabin-Lösung darf nicht gekühlt aufbewahrt werden, da eine Ausfällung auftreten kann.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht angebrochene Durchstechflaschen: Unter 30 °C lagern.

Für die Lagerungsbedingungen des zubereiteten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ I Flintglas-Durchstechflaschen, verschlossen mit einem grauen Bromobutylgummi-Stopfen und abgedichtet mit einem Aluminium Verschluß mit einer Polypropylen-Abdeckkappe.
Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung
Bei der Zubereitung und Entsorgung der Infusionslösung müssen die üblichen Vorsichtsmaßnahmen für Zytostatika beachtet werden. Die Handhabung der Infusionslösung sollte in einer Sicherheitsbox geschehen. Es sollten ein Schutzkittel und Handschuhe getragen werden. Steht keine Sicherheitsbox zur Verfügung, sollten eine Maske und Sicherheitsgläser getragen werden.
Bei Kontakt der Zubereitung mit den Augen kann es zu schwerwiegenden Reizungen kommen.
Die Augen sollten sofort und gründlich ausgewaschen werden. Kommt es zu einer bleibenden Reizung, sollte ein Arzt aufgesucht werden. Wenn Lösung auf die Haut gerät, sollten Sie gründlich mit Wasser spülen.

Anleitung für die Zubereitung (und für den Fall einer weiteren Verdünnung)
Das einzige zugelassene Lösungsmittel zur Zubereitung von sterilem Gemcitabin-Pulver ist Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) – Lösung zur Injektion (ohne Konservierungsmittel). Aufgrund der Löslichkeit, beträgt die maximale Gemcitabin Konzentration nach Auflösung 40 mg/ml. Zubereitungen mit höheren Konzentrationen als 40 mg/ml können zu einer unvollständigen Auflösung führen und sollten daher vermieden werden.

1. Verwenden Sie während der Zubereitung und weiteren Verdünnungen von Gemcitabin zur intravenösen Anwendung eine aseptische Technik.
2. Für die Zubereitung werden zu der 200 mg Durchstechflasche 5 ml sterile Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) zur Injektion (ohne Konservierungsmittel) oder zu der 1000 mg Durchstechflasche 25 ml sterile Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) zur Injektion (ohne Konservierungsmittel) hinzugefügt. Das Gesamtvolumen nach der Auflösung beträgt 5,26 ml (200 mg Durchstechflasche) bzw. 26,3 ml (1000 mg Durchstechflasche). Dieses ergibt eine Gemcitabin-Konzentration von 38 mg/ml, die das Verdrängungsvolumen durch das lyophilisierte Pulver mit einberechnet. Zur vollständigen Auflösung gut schütteln. Eine weitere Verdünnung mit steriler Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) zur Injektion ohne Konservierungsmittel ist möglich. Die zubereitete Lösung ist eine klare farblose bis leicht strohfarbene Lösung.
3. Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen. Werden Partikel gefunden, darf die Lösung nicht verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lilly Deutschland GmbH
Teichweg 3
35396 Gießen

Medizinische Abteilung
Werner-Reimers-Straße 2-4
61352 Bad Homburg
Tel.: 06172/273 2222
Fax: 06172/273 2030

8. Zulassungsnummern

Gemzar® 200 mg: 52222.00.00
Gemzar® 1 g: 52222.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

17. November 2006

10. Stand der Information

Januar 2009

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

8.10.3. Letrozol

Fachinformation

Novartis Pharma — Femara® 2,5 mg

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Femara® 2,5 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 2,5 mg Letrozol.

Sonstige Bestandteile: 1 Filmtablette enthält 61,5 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten

Überzogene Tabletten, dunkelgelb, rund, leicht bikonvex mit abgeschrägten Rändern, eine Seite mit der Prägung „FV", die andere Seite mit „CG"

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem primärem Mammakarzinom.
- Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.
- First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen.
- Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden.

Bei Patientinnen mit hormonrezeptornegativem Mammakarzinom ist die Wirksamkeit nicht belegt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene und ältere Patientinnen

Die empfohlene Dosierung von Femara 2,5 mg beträgt einmal täglich 1 Filmtablette. Bei älteren Patientinnen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

In der adjuvanten Therapie sollte die Behandlung mit Femara über 5 Jahre oder bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs durchgeführt werden. In der adjuvanten Therapie beträgt die klinische Erfahrung 2 Jahre (die mediane Behandlungsdauer betrug 25 Monate).

In der erweiterten adjuvanten Therapie beträgt die klinische Erfahrung 4 Jahre (mediane Behandlungsdauer).

In der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms sollte die Behandlung mit Femara so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung festgestellt wird.

Kinder

Entfällt

Patientinnen mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz

Bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance von > 30 ml/min ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Bei Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min oder bei Patientinnen mit schwerer Leberinsuffizienz sind keine ausreichenden Daten vorhanden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Prämenopausaler Hormonstatus; Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patientinnen, deren postmenopausaler Status unklar erscheint, müssen vor Behandlungsbeginn die LH-, FSH- und/oder Estradiol-Spiegel bestimmt werden, um den menopausalen Status eindeutig zu ermitteln.

Nierenfunktionsstörungen

Femara wurde nicht an einer ausreichenden Anzahl von Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance von < 10 ml/min geprüft. Das mögliche Risiko und der mögliche Nutzen bei solchen Patientinnen sollten vor der Einnahme von Femara sorgfältig in Erwägung gezogen werden.

Leberfunktionsstörungen

Femara wurde nur an einer begrenzten Zahl von nicht metastatischen Patientinnen mit unterschiedlicher Leberfunktion untersucht: leichte bis mäßige und schwere Leberinsuffizienz. Bei männlichen Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Leberzirrhose und Child-Pugh Score C) ohne Tumorerkrankung waren die systemische Exposition und die terminale Halbwertszeit im Vergleich zu gesunden Probanden zwei- bis dreifach erhöht. Femara sollte daher vorsichtig und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei diesen Patientinnen angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Auswirkungen auf die Knochen

Femara bewirkt eine starke Senkung des Östrogenspiegels. Die mediane Beobachtungsdauer von 30 bzw. 49 Monaten in der adjuvanten und erweiterten adjuvanten Therapie reicht nicht aus, um das mit der Langzeitanwendung von Femara verbundene Frakturrisiko zu beurteilen. Bei Frauen mit Osteoporose und/oder Frakturen in der Anamnese oder mit einem erhöhten Osteoporoserisiko sollte vor Beginn der adjuvanten und erweiterten adjuvanten Behandlung die Knochendichte gemessen werden. Diese Frauen sollten während und nach der Behandlung mit Letrozol im Hinblick auf die Entwicklung einer Osteoporose beobachtet werden. Wenn erforderlich, sollte die Prophylaxe oder Behandlung einer Osteoporose initiiert und regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Lactose

Femara enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Interaktionsstudien mit Cimetidin und Warfarin zeigte sich, dass die gleichzeitige Anwendung von Femara mit diesen Arzneimitteln nicht zu klinisch signifikanten Arzneimittelinteraktionen führt. Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien ergaben keinen Hinweis auf weitere klinisch relevante Interaktionen mit anderen häufig verschriebenen Medikamenten.

Über die Anwendung von Femara in Kombination mit anderen Krebsmitteln liegen derzeit keine klinischen Erfahrungen vor.

Letrozol inhibiert in vitro die Cytochrom-P-450 Isoenzyme 2A6 und, in geringem Ausmaß, 2C19. Dennoch sollte die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, deren Verfügbarkeit hauptsächlich von diesen Isoenzymen abhängt und die eine enge therapeutische Breite haben, mit Vorsicht erfolgen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im perimenopausalen Status oder im gebärfähigen Alter

Vor Einleitung der Behandlung mit Femara muss der Arzt die Notwendigkeit eines Schwangerschaftstests erörtern. Für Frauen, die potenziell schwanger werden können (d. h. Frauen im perimenopausalen Status oder die kürzlich in die Postmenopause gekommen sind), ist eine angemessene Kontrazeption zu diskutieren, bis ihr postmenopausaler Status eindeutig festgestellt wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Schwangerschaft

Femara ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Femara ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da unter der Behandlung mit Femara Müdigkeit und Schwindel sowie gelegentlich Schläfrigkeit beobachtet wurden, ist Vorsicht angezeigt bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Femara wurde allgemein in allen Studien zur First-Line- und Folgetherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms und zur adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms gut vertragen. Bei etwa bis zu einem Drittel der mit Femara behandelten Patientinnen im metastasierten Stadium, bei etwa bis zu 70–75 % der Patientinnen in der adjuvanten Therapie (sowohl unter Femara als auch unter Tamoxifen) und bei etwa bis zu 40 % der Patientinnen in der erweiterten adjuvanten Therapie (sowohl mit Femara als auch mit Placebo) traten Nebenwirkungen auf. Die beobachteten Nebenwirkungen waren im Allgemeinen überwiegend mild oder mäßig ausgeprägt und meistens auf den Östrogenmangel zurückzuführen (z. B. Hitzewallungen).

Juni 2009 MS: 06/914

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

In den klinischen Prüfungen waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Hitzewallungen, Arthralgie, Übelkeit und Müdigkeit. Viele Nebenwirkungen können den üblichen pharmakologisch bedingten Auswirkungen des Östrogenentzugs (z. B. Hitzewallungen, Alopezie und Vaginalblutungen) zugeschrieben werden.

Auf der Basis einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 28 Monaten wurden nach der adjuvanten Standardtherapie mit Tamoxifen die folgenden unerwünschten Ereignisse, unabhängig von ihrer Kausalität, signifikant häufiger unter Femara als unter Placebo berichtet: Hitzewallungen (50,7 % vs. 44,3 %), Arthralgie/Arthritis (28,5 % vs. 23,2 %) und Myalgie (10,2 % vs. 7,0 %). Die Mehrzahl dieser unerwünschten Ereignisse wurde während des ersten Jahres der Behandlung beobachtet. Bei den Patientinnen, die Femara erhielten, traten Osteoporose und Knochenbrüche nicht signifikant häufiger auf als bei Patientinnen, die Placebo erhielten (7,5 % vs. 6,7 % bzw. 6,7 % vs. 5,9 %).

Im Rahmen der erweiterten adjuvanten Therapie wurden nach einer aktualisierten Auswertung, die nach einer medianen Behandlungsdauer von 47 Monaten für Letrozol und 28 Monaten für Placebo durchgeführt wurde, die folgenden unerwünschten Ereignisse, unabhängig von ihrer Kausalität, signifikant häufiger unter Femara als unter Placebo berichtet: Hitzewallungen (60,3 % vs. 52,6 %), Arthralgie/Arthritis (37,9 % vs. 26,8 %) und Myalgie (15,8 % vs. 8,9 %). Die Mehrzahl dieser unerwünschten Ereignisse wurde während des ersten Jahres der Behandlung beobachtet. Bei den Patientinnen aus dem Placebo-Arm, die zu Femara wechselten, wurde ein vergleichbares Muster von Ereignissen beobachtet. Bei Patientinnen unter Femara traten Osteoporose und Knochenfrakturen (unabhängig vom Zeitpunkt nach der Randomisierung) häufiger auf als bei Patientinnen unter Placebo (12,3 % vs. 7,4 % bzw. 10,9 % vs. 7,2 %). Bei Patientinnen, die zu Femara wechselten, wurde eine neu diagnostizierte Osteoporose, unabhängig vom Zeitpunkt nach dem Wechsel, bei 3,6 % der Patientinnen berichtet, während über Knochenbrüche bei 5,1 % der Patientinnen berichtet wurde (unabhängig vom Zeitpunkt nach dem Wechsel).

In der adjuvanten Therapie traten unabhängig von der Kausalität die folgenden unerwünschten Ereignisse zu irgendeinem Zeitpunkt nach Randomisierung in den Femara- bzw. Tamoxifen-Gruppen auf: Thromboembolische Ereignisse (1,5 % vs. 3,2 %, $p < 0,001$), Angina pectoris (0,8 % vs. 0,8 %), Myokardinfarkt (0,7 % vs. 0,4 %) und Herzinsuffizienz (0,9 % vs. 0,4 %, $p = 0,006$).

Die folgenden in Tabelle 1 aufgelisteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden in klinischen Studien und im Rahmen der allgemeinen Anwendung von Femara nach der Zulassung berichtet:

Tabelle 1

Die unerwünschten Ereignisse sind unter den jeweiligen Überschriften nach ihrer Häufigkeit aufgelistet, beginnend mit der größten Häufigkeit. Dabei wird folgende Einteilung verwendet: Sehr häufig: ≥ 10 %; häufig: ≥ 1 % – < 10 %; gelegentlich: ≥ 0,1 % – < 1 %; selten: ≥ 0,01 % – < 0,1 %; sehr selten: < 0,01 % einschließlich Einzelfälle.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Gelegentlich: Harnweginfektionen

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)
Gelegentlich: Tumorschmerzen (nicht zutreffend in der adjuvanten und erweiterten adjuvanten Therapie)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Gelegentlich: Leukopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Appetitlosigkeit, erhöhter Appetit, Hypercholesterinämie
Gelegentlich: Generalisierte Ödeme

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Depression
Gelegentlich: Angststörungen einschließlich Nervosität, Reizbarkeit

Erkrankungen des Nervensystem
Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel
Gelegentlich: Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Gedächtnisstörungen, Empfindungsstörungen einschließlich Parästhesie und Hypästhesie, Geschmacksstörungen, zerebrovaskulärer Insult

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Katarakt, Augenreizung, verschwommenes Sehen

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Herzklopfen, Tachykardie

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Thrombophlebitis einschließlich oberflächiger und tiefer Thrombophlebitis, Blutdruckanstieg, ischämische kardiale Ereignisse
Selten: Lungenembolie, arterielle Thrombose, Hirninfarkt

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Atemnot, Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhö
Gelegentlich: Abdominale Schmerzen, Stomatitis, Mundtrockenheit

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Anstieg der Leberenzymwerte
Nicht bekannt: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr häufig: Schweißausbrüche
Häufig: Alopezie, Hautausschlag einschließlich erythematösem, makulopapulösem, psoriasiformem und vesikulärem Hautausschlag
Gelegentlich: Pruritus, trockene Haut, Urtikaria
Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen, Angioödeme, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Sehr häufig: Arthralgie
Häufig: Myalgie, Knochenschmerzen, Osteoporose, Knochenfrakturen
Gelegentlich: Arthritis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Vermehrte Miktion

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Vaginalblutung, vaginaler Ausfluss, trockene Vagina, Brustschmerzen

Allgemeine Erkrankungen
Sehr häufig: Hitzewallungen, Müdigkeit einschließlich Schwächegefühl
Häufig: Unwohlsein, periphere Ödeme
Gelegentlich: Fieber, trockene Schleimhäute, Durstgefühl

Untersuchungen
Häufig: Gewichtszunahme
Gelegentlich: Gewichtsverlust

4.9 Überdosierung

Über einzelne Fälle einer Überdosierung von Femara ist berichtet worden. Eine spezifische Behandlung der Überdosierung ist nicht bekannt. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzymhemmer. Nicht steroidaler Aromatasehemmer (Hemmer der Östrogenbiosynthese); Antineoplastikum

ATC-Code: L02BG04

Pharmakodynamische Eigenschaften

Die Ausschaltung der östrogenbedingten Wachstumsstimulation ist eine Voraussetzung dafür, dass eine Tumorerkrankung, bei der das Tumorwachstum östrogenabhängig ist und bei der eine endokrine Therapie verwandt wird, auf die Behandlung anspricht. Bei Frauen nach der Menopause wird Östrogen hauptsächlich durch das Enzym Aromatase gebildet, das Androgene aus der Nebenniere, vor allem Androstendion und Testosteron, in Östron und Östradiol umwandelt. Die Unterdrückung der Östrogenbiosynthese in peripheren Geweben und im Tumorgewebe selbst kann daher durch die spezifische Hemmung des Enzyms Aromatase erreicht werden.

Letrozol ist ein nicht steroidaler Aromatasehemmer, der die Aromatase durch kompetitive Bindung an das Häm des Cytochrom-P450 der Aromatase hemmt und dadurch die Östrogenbiosynthese in all den Geweben reduziert, wo sie vorkommt.

Bei gesunden Frauen nach der Menopause verringert Letrozol in Einzeldosen von 0,1 mg, 0,5 mg und 2,5 mg die Serumspiegel von Östron um 75–78 % und von Östradiol um 78 % gegenüber dem Ausgangswert. Der maximale Effekt wird innerhalb von 48–78 Stunden erreicht.

Bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs in fortgeschrittenem Stadium verringern Tagesdosen von 0,1 bis 5 mg die Plasmaspiegel von Östradiol, Östron und Östronsulfat aller behandelten Patientinnen um 75–95 % gegenüber dem Ausgangswert. Bei einer Dosierung von 0,5 mg und darüber liegen viele Werte von Östron und Östronsulfat unter der Nachweisgrenze; mit diesen Dosen wurde also eine stärkere Östrogenverminderung erreicht. Die Unterdrückung der Östrogenbiosynthese hielt während der Behandlung in allen Fällen an.

Letrozol ist ein äußerst spezifischer Hemmer der Aromataseaktivität. Eine Unterdrückung der Steroidproduktion der Nebenniere wurde nicht beobachtet. Bei postmenopausalen Patientinnen, die Letrozol in Tagesdosen von 0,1 bis 5 mg erhielten, wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Cortisol, Aldosteron, 11-Deoxycortisol, 17-Hydroxyprogesteron und ACTH oder der Plasmareninaktivität festgestellt. Der nach 6 und 12 Wochen der Behandlung mit Tagesdosen von 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg und 5 mg durchgeführte ACTH-Stimulationstest ergab keine Abschwächung der Aldosteron- oder Cortisolproduktion. Eine Substitution von Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden ist daher nicht erforderlich.

Bei gesunden postmenopausalen Frauen, die Einzeldosen von 0,1 mg, 0,5 mg und 2,5 mg Letrozol erhielten, wurden keine Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Androgenen (Androstendion und Testosteron) gefunden; bei postmenopausalen Patientinnen, die mit Tagesdosen von 0,1 bis 5 mg behandelt wurden, wurden keine Veränderungen der Plasmakonzentration von Androstendion gefunden. Daraus geht hervor, dass die Hemmung der Östrogenbiosynthese nicht zu einer Akkumulation der androgenen Vorstufen führt. Die Plasmakonzentrationen von LH und FSH werden bei Patientinnen, die Letrozol erhalten, nicht beeinträchtigt; dies gilt auch für die Schilddrüsenfunktion, wie sich anhand von TSH, T_4 und T_3-Werten zeigte.

Adjuvante Therapie

In einer multizentrischen, doppelblinden Studie wurden über 8000 postmenopausale Frauen mit reseziertem rezeptorpositivem primären Mammakarzinom randomisiert einem der folgenden Studienarme zugeordnet:

Option 1:

A. Tamoxifen für 5 Jahre
B. Femara für 5 Jahre
C. Tamoxifen für 2 Jahre, gefolgt von Femara für 3 Jahre
D. Femara für 2 Jahre, gefolgt von Tamoxifen für 3 Jahre

Option 2:

A. Tamoxifen für 5 Jahre
B. Femara für 5 Jahre

Die Daten in Tabelle 2 basieren auf den Ergebnissen aus den beiden Monotherapiearmen in jeder Randomisierungsoption und aus den beiden Armen mit Medikationswechsel, begrenzt auf 30 Tage nach dem Wechsel der Medikation. Die Analyse der Monotherapie vs. sequenzieller endokriner

Tabelle 2 Rezidivfreies und Gesamtüberleben (ITT-Population)

	Femara 2,5 mg n=4003	Tamoxifen n=4007	Hazard Ratio (95 % CI)	p-Wert[1]
Krankheitsfreies Überleben (primäres Studienziel) – Anzahl der Ereignisse (Definition laut Protokoll, insgesamt)	351	428	0,81 (0,70; 0,93)	0,0030
Fernmetastasen-freies Überleben (sekundäres Studienziel)	184	249	0,73 (0,60; 0,88)	0,0012
Gesamtüberleben (sekundäres Studienziel) – Anzahl der Todesfälle (insgesamt)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	0,1546
Systemisches krankheitsfreies Überleben (sekundäres Studienziel)	323	383	0,83 (0,72; 0,97)	0,0172
Kontralaterales Mammakarzinom (invasiv) (sekundäres Studienziel)	19	31	0,61 (0,35; 1,08)	0,0910

CI = Konfidenzintervall
[1] Logrank-Test, stratifiziert nach Randomisierungsoption und vorheriger Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie

Tabelle 3 Krankheitsfreies und Gesamtüberleben nach Nodalstatus und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ITT-Population)

	Hazard Ratio (95 % CI)	p-Wert[1]
Krankheitsfreies Überleben		
Nodalstatus		
– Positiv	0,71 (0,59; 0,85)	0,0002
– Negativ	0,98 (0,77; 1,25)	0,8875
Vorherige adjuvante Chemotherapie		
– Ja	0,72 (0,55; 0,95)	0,0178
– Nein	0,84 (0,71; 1,00)	0,0435
Gesamtüberleben		
Nodalstatus		
– Positiv	0,81 (0,63; 1,05)	0,1127
– Negativ	0,88 (0,59; 1,30)	0,5070
Vorherige adjuvante Chemotherapie		
– Ja	0,76 (0,51; 1,14)	0,1848
– Nein	0,90 (0,71; 1,15)	0,3951
Fernmetastasenfreies Überleben		
Nodalstatus		
– Positiv	0,67 (0,54; 0,84)	0,0005
– Negativ	0,90 (0,60; 1,34)	0,5973
Vorherige adjuvante Chemotherapie		
– Ja	0,69 (0,50; 0,95)	0,0242
– Nein	0,75 (0,60; 0,95)	0,0184

CI = Konfidenzintervall
[1] Signifikanzlevel nach dem Cox-Modell

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Tabelle 4 Primäre Kernanalyse: Endpunkte zur Wirksamkeit entsprechend der Randomisierungsoptionen in den Monotherapiearmen (ITT-Population)

Endpunkt	Option	Statistik	Letrozol	Tamoxifen
Krankheitsfreies Überleben (primäres Studienziel, Definition laut Protokoll)	1	Ereignisse/n	100/1546	137/1548
		HR (95 % CI); p	0,73 (0,56; 0,94); 0,0159	
	2	Ereignisse/n	177/917	202/911
		HR (95 % CI); p	0,85 (0,69; 1,04); 0,1128	
	Insgesamt	Ereignisse/n	277/2463	339/2459
		HR (95 % CI); p	0,80 (0,68; 0,94); 0,0061	
Krankheitsfreies Überleben (ausschließlich Sekundärtumore)	1	Ereignisse/n	80/1546	110/1548
		HR (95 % CI); p	0,73 (0,54; 0,97); 0,0285	
	2	Ereignisse/n	159/917	187/911
		HR (95 % CI); p	0,82 (0,67; 1,02); 0,0753	
	Insgesamt	Ereignisse/n	239/2463	297/2459
		HR (95 % CI); p	0,79 (0,66; 0,93); 0,0063	
Fernmetastasenfreies Überleben (sekundäres Studienziel)	1	Ereignisse/n	57/1546	72/1548
		HR (95 % CI); p	0,79 (0,56; 1,12); 0,1913	
	2	Ereignisse/n	98/917	124/911
		HR (95 % CI); p	0,77 (0,59; 1,00); 0,0532	
	Insgesamt	Ereignisse/n	155/2463	196/2459
		HR (95 % CI); p	0,78 (0,63; 0,96); 0,0195	
Gesamtüberleben (sekundäres Studienziel)	1	Ereignisse/n	41/1546	48/1548
		HR (95 % CI); p	0,86 (0,56; 1,30); 0,4617	
	2	Ereignisse/n	98/917	116/911
		HR (95 % CI); p	0,84 (0,64; 1,10); 0,1907	
	Insgesamt	Ereignisse/n	139/2463	164/2459
		HR (95 % CI); p	0,84 (0,67; 1,06); 0,1340	

Der p-Wert ist auf der Basis des Logrank-Tests angegeben, stratifiziert nach Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie für jede Randomisierungsoption und nach Randomisierungsoption und Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie für die Gesamtanalyse.

Behandlung wird durchgeführt, wenn die erforderliche Anzahl der Ereignisse aufgetreten ist.

Die Patientinnen wurden über einen medianen Zeitraum von 26 Monaten beobachtet, 76 % der Patientinnen über mehr als 2 Jahre und 16 % (1252 Patientinnen) über 5 Jahre oder länger.

Der primäre Endpunkt der Studie war das krankheitsfreie Überleben, das festgelegt wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Lokalrezidivs oder von Fernmetastasen des Primärtumors, dem Auftreten eines invasiven kontralateralen Mammakarzinoms oder eines zweiten primären Tumors (Nicht-Mammakarzinom) oder Tod jeglicher Ursache.

Femara senkte das Rezidivrisiko im Vergleich zu Tamoxifen um 19 % (hazard ratio 0,81; p = 0,003). Die 5-Jahres-Daten für das krankheitsfreie Überleben betrugen 84,0 % für Femara und 81,4 % für Tamoxifen. Die Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch Femara war bereits nach 12 Monaten messbar und blieb über 5 Jahre hinaus bestehen. Femara verringerte im Vergleich zu Tamoxifen auch signifikant das Rezidivrisiko, unabhängig davon, ob eine adjuvante Chemotherapie vorausging (hazard ratio 0,72; p = 0,018) oder nicht (hazard ratio 0,84; p = 0,044).

Hinsichtlich des sekundären Endpunktes „Gesamtüberleben" wurden insgesamt 358 Todesfälle berichtet (166 unter Femara und 192 unter Tamoxifen). In Bezug auf die Gesamtüberlebensrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieoptionen (hazard ratio 0,86; p = 0,15). Das fernmetastasenfreie Überleben, ein Surrogatparameter für das Gesamtüberleben, unterschied sich signifikant sowohl in der Gesamtpopulation (hazard ratio 0,73; p = 0,001) als auch in vordefinierten, stratifizierten Untergruppen. Femara verringerte im Vergleich zu Tamoxifen das Risiko eines systemischen Versagens signifikant um 17 % (hazard ratio 0,83; p = 0,02).

Hinsichtlich des Auftretens kontralateraler Mammakarzinome wurde ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten von Femara beobachtet (hazard ratio 0,61; p = 0,09). Eine explorative Analyse des krankheitsfreien Überlebens bezüglich des Nodalstatus zeigte bei Patientinnen mit positivem Nodalstatus, dass Letrozol Tamoxifen im Hinblick auf die Reduktion des Rezidivrisikos (hazard ratio 0,71; 95 % CI 0,59, 0,85; p = 0,0002) signifikant überlegen war. Bei Patientinnen mit negativem Nodalstatus war kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen ersichtlich (hazard ratio 0,98; 95 % CI 0,77; 1,25; p = 0,89). Dieser geringere Nutzen bei nodal-negativen Patientinnen wurde durch eine explorative Interaktionsanalyse bestätigt (p = 0,03).

Patientinnen, die Femara erhielten, hatten im Vergleich zu Tamoxifen-Patientinnen weniger sekundäre Tumoren (1,9 % vs. 2,4 %). Insbesondere die Inzidenz von Endometriumkarzinomen war unter Femara im Vergleich zu Tamoxifen (0,2 % vs. 0,4 %) geringer.

Die Tabellen 2 und 3 auf Seite 3 fassen die Ergebnisse zusammen. Die Analysen, die in Tabelle 4 zusammengefasst sind, berücksichtigen nicht die zwei Behandlungsarme mit Medikationswechsel in der Randomisierungsoption 1.

Die mediane Behandlungsdauer (bezogen auf die zur Beurteilung der Sicherheit herangezogene Patientenpopulation) betrug 25 Monate, 73 % der Patientinnen wurden über mehr als 2 Jahre und 22 % der Patientinnen über mehr als 4 Jahre behandelt. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug sowohl bei Letrozol als auch bei Tamoxifen 30 Monate.

Unerwünschte Ereignisse, die ursächlich mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurden, wurden für 78 % der mit Letrozol und für 73 % der mit Tamoxifen behandelten Patientinnen berichtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die unter Femara auftraten, waren Hitzewallungen, nächtliches Schwitzen, Arthralgien, Gewichtszunahme und Übelkeit. Von diesen Ereignissen traten nur Arthralgien unter Femara signifikant häufiger auf als unter Tamoxifen (20 % vs. 13 %). Die Behandlung mit Femara war mit einem höheren Osteoporoserisiko verbunden (2,2 % vs. 1,2 % unter Tamoxifen). Insgesamt wurde zu irgendeinem Zeitpunkt nach Randomisierung über kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Ereignisse, unabhängig von ihrer Kausalität, zu gleichen Anteilen in beiden Behandlungsarmen berichtet (10,8 % unter Letrozol und 12,2 % unter Tamoxifen). Darunter wurden thromboembolische Ereignisse signifikant seltener unter Femara (1,5 %) als unter Tamoxifen (3,2 %) berichtet (p < 0,001). Eine Herzinsuffizienz dagegen wurde unter Femara (0,9 %) signifikant häufiger als unter Tamoxifen (0,4 %) berichtet (p = 0,006). Bei Patientinnen mit Ausgangswerten des Serumcholesterols innerhalb der Normwerte wurden Anstiege des Gesamtserumcholesterols über dem 1,5fachen des oberen Normwertes bei 5,4 % der Patientinnen im Femara-Arm beobachtet im Vergleich zu 1,1 % der Patientinnen im Tamoxifen-Arm.

Erweiterte adjuvante Therapie

In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit mehr als 5.100 postmenopausalen Patientinnen mit primärem Mammakarzinom mit rezeptorpositivem oder unbekanntem Rezeptorstatus wurden die Patientinnen, die nach Beendigung einer 4,5- bis 6-jährigen adjuvanten Tamoxifen-Therapie rezidivfrei geblieben waren, randomisiert entweder mit Femara oder Placebo behandelt.

Die primäre Auswertung wurde nach einem medianen Beobachtungszeitraum von etwa 28 Monaten durchgeführt (25 % der Patientinnen wurden über mindestens 38 Monate beobachtet). Sie zeigte, dass Femara das Risiko eines Rezidivs im Vergleich zu Placebo um 42 % senkte (hazard ratio 0,58; p = 0,00003). Der statistisch signifikante Vorteil für das rezidivfreie Überleben zugunsten von Letrozol wurde unabhängig vom Nodalstatus beobachtet (Negativer Nodalstatus: hazard ratio 0,48; p = 0,002. Positiver Nodalstatus: hazard ratio 0,61; p = 0,002).

Bezüglich des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben wurden insgesamt 113 Todesfälle berichtet (51 im Femara-Arm, 62 im Placebo-Arm). Insgesamt gab es hinsichtlich des Gesamtüberlebens keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (hazard ratio 0,82; p = 0,29).

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Später wurde die Studie in entblindeter Form fortgeführt. Die Patientinnen im Placebo-Arm konnten zu Femara wechseln, wenn sie es wünschten. Nach der Entblindung der Studie wechselten über 60 % der Patientinnen des Placebo-Arms, für die ein Wechsel möglich war, zu Femara („Späte erweiterte adjuvante Therapie"). Die Patientinnen, die von Placebo zu Femara wechselten, waren über einen medianen Zeitraum von 31 Monaten (mit einer Spanne von 14 bis 79 Monaten) ohne Behandlung.

Nach einem medianen Follow-up von 49 Monaten wurde eine aktualisierte Intent-to-treat-Analyse durchgeführt. Im Femara-Arm hatten mindestens 30 % der Patientinnen 5 Jahre vollendet und 59 % hatten mindestens 4 Jahre des Nachbeobachtungszeitraums vollendet. Nach der aktualisierten Analyse des rezidivfreien Überlebens reduzierte Femara das Rezidivrisiko für das Mammakarzinom signifikant im Vergleich zu Placebo (hazard ratio 0,68; 95 % CI 0,55, 0,83; p = 0,0001). Femara reduzierte auch die Wahrscheinlichkeit eines neuen invasiven kontralateralen Karzinoms signifikant um 41 % im Vergleich zu Placebo (odds ratio 0,59; 95 % CI 0,36, 0,96; p = 0,03). Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des fernmetastasenfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens.

Aktualisierte Ergebnisse der Substudie zur Messung der Knochendichte (226 Patientinnen rekrutiert, medianer Beobachtungszeitraum von 40 Monaten) zeigten, dass bei Patientinnen, die Letrozol erhielten, nach 2 Jahren eine größere Abnahme der Knochendichte der Hüfte auftrat (durchschnittliche Abnahme der Knochendichte der Hüfte um 3,8 % gegenüber 2,0 % in der Placebo-Gruppe (p = 0,012, korrigiert im Hinblick auf die Anwendung von Bisphosphonaten, p = 0,018)). Die Abnahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule war größer bei Patientinnen, die Letrozol erhielten. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

In der Substudie zur Messung der Knochendichte war die gleichzeitige zusätzliche Gabe von Kalzium und Vitamin D vorgeschrieben.

Aktualisierte Ergebnisse der Lipid-Substudie (347 Patientinnen rekrutiert, medianer Beobachtungszeitraum von 50 Monaten) zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Femara- und der Placebo-Gruppe im Hinblick auf das Gesamtcholesterol bzw. alle Lipidfraktionen.

Nach der aktualisierten Auswertung der Hauptstudie berichteten 11,1 % der Patientinnen des Femara-Arms über kardiovaskuläre Ereignisse während der Behandlung, im Vergleich zu 8,6 % der Patientinnen des Placebo-Arms bis zum Wechsel. Diese Ereignisse beinhalteten Myokardinfarkte (Femara 1,3 %, Placebo 0,9 %), Angina pectoris, die eine chirurgische Behandlung erforderte (Femara 1,0 %, Placebo 0,8 %), neu aufgetretene oder Verschlechterung einer bestehenden Angina (Femara 1,7 %, Placebo 1,2 %), thromboembolische Ereignisse (Femara 1,0 %, Placebo 0,6 %) und zerebrovaskuläre Zwischenfälle (Femara 1,7 %, Placebo 1,3 %).

Tabelle 5 Ergebnisse nach medianem Follow-up von 32 Monaten

Variable	Statistik	Femara n = 453	Tamoxifen n = 454
Zeit bis zur Progression (Time to Progression)	Median (95 % CI[1])	9,4 Monate (8,9; 11,6 Monate)	6,0 Monate (5,4; 6,3 Monate)
	Hazard Ratio (HR) (95 % CI[1])	0,72 (0,62; 0,83)	
	p-Wert	< 0,0001	
Ansprechrate (Objective Response Rate)	CR[2] + PR[3] (95 % CI[1])	145 (32 %) (28; 36 %)	95 (21 %) (17; 25 %)
	Odds Ratio (95 % CI[1])	1,78 (1,32; 2,40)	
	p-Wert	0,0002	
Klinischer Nutzen (Clinical Benefit)	CR[2] + PR[3] + NC[4] ≥ 24 Wochen	226 (50 %)	173 (38 %)
	Odds Ratio (95 % CI[1])	1,62 (1,24; 2,11)	
	p-Wert	0,0004	
Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure)	Median (95 % CI[1])	9,1 Monate (8,6; 9,7 Monate)	5,7 Monate (3,7; 6,1 Monate)
	Hazard Ratio (95 % CI[1])	0,73 (0,64; 0,84)	
	p-Wert	< 0,0001	

[1] Konfidenzintervall
[2] Vollständige Remission (Complete Response)
[3] Partielle Remission (Partial Response)
[4] Keine Veränderung (No change)

Bei den physischen und mentalen Gesamtscores wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Dies deutet insgesamt darauf hin, dass Letrozol die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo nicht verschlechterte. Bei der Selbstbeurteilung der Patienten wurden Behandlungsunterschiede zu Gunsten von Placebo beobachtet, insbesondere bei den physischen Funktionen, körperlichen Schmerzen, der Vitalität sowie den sexuellen und vasomotorischen Parametern. Diese Unterschiede wurden, obwohl statistisch signifikant, nicht als klinisch relevant beurteilt.

First-Line-Therapie

In einer kontrollierten doppelblinden klinischen Studie wurde Femara (Letrozol) als First-Line-Therapie bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom mit 20 mg Tamoxifen verglichen. Bei 907 Frauen war Letrozol dem Tamoxifen hinsichtlich der Zeit bis zur Progression (Time to Progression) als primärem Endpunkt sowie hinsichtlich der Ansprechrate (Overall Objective Tumor Response), der Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure) und dem klinischen Nutzen (Clinical Benefit) überlegen. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 5 wiedergegeben.

Bei Patientinnen sowohl mit unbekanntem als auch mit positivem Rezeptorstatus waren die Zeit bis zur Progression (Time to Progression) unter Letrozol signifikant länger und die Ansprechrate (Response Rate) signifikant höher als unter Tamoxifen. Ebenso waren unter Letrozol, unabhängig davon, ob eine adjuvante Antiöstrogentherapie angewandt wurde, die Zeit bis zur Progression signifikant länger und die Ansprechrate signifikant höher. Die Zeit bis zur Progression war auch, unabhängig von der Hauptlokalisation der Metastasen, signifikant länger unter Letrozol. Die mediane Zeit bis zur Progression war unter Femara fast zweimal so lang bei Patientinnen mit ausschließlich Weichteil-Metastasen (median 12,1 Monate unter Femara, 6,4 Monate unter Tamoxifen) und bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen (median 8,3 Monate unter Femara, 4,6 Monate unter Tamoxifen). Die Ansprechrate war unter Femara signifikant höher als bei Patientinnen mit ausschließlich Weichteil-Metastasen (50 % vs. 34 % unter Femara bzw. Tamoxifen) sowie bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen (28 % vs. 17 % unter Femara bzw. Tamoxifen).

Das Studiendesign sah zum Zeitpunkt einer erneuten Progression einen Wechsel auf die jeweils andere Therapie (Cross-over) oder einen Studienabbruch vor. Ca. 50 % aller Patientinnen wechselten in den anderen Behandlungsarm. Dieser Cross-over-Prozess war faktisch nach 36 Monaten abgeschlossen. Die mediane Dauer bis zum Cross-over betrug 17 Monate (von Femara auf Tamoxifen) bzw. 13 Monate (von Tamoxifen auf Femara).

Das mediane Gesamtüberleben in der First-Line-Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom betrug unter Femara 34 Monate verglichen mit 30 Monaten unter Tamoxifen (log-rank-Test p = 0,53, nicht signifikant). Bis zu mindestens 24 Monaten war mit Femara ein besseres Überleben verbunden. Die Überlebensrate nach 24 Monaten betrug 64 % in der Femara-Gruppe gegenüber 58 % in der Tamoxifen-Gruppe. Das Fehlen eines Vorteils auf das Gesamtüberleben unter Femara kann durch das Cross-over-Design der Studie erklärt werden.

Die Gesamtdauer der endokrinen Behandlung (Zeit bis zur Chemotherapie) war unter Femara signifikant länger (median 16,3 Monate, 95 % CI 15–18 Monate) als unter Tamoxifen (median 9,3 Monate, 95 % CI 8–12 Monate) (log-rank-Test p = 0,0047).

JUNI 2010 MAT: UPDATE

Behandlung nach vorangegangener Antiöstrogentherapie (Second-Line-Therapie)
Es wurden zwei kontrollierte klinische Studien durchgeführt, die zwei Dosierungen von Letrozol (0,5 mg und 2,5 mg) mit Megestrolacetat bzw. mit Aminoglutethimid bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Antiöstrogenen vergleichen.

Die Zeit bis zur Progression der Erkrankung (Time to Progression) war zwischen 2,5 mg Letrozol und Megestrolacetat nicht signifikant verschieden (p = 0,07). Statistisch signifikante Unterschiede wurden zu Gunsten von 2,5 mg Letrozol gegenüber Megestrolacetat bei der Ansprechrate (24 % versus 16 %, p = 0,04) und bei der Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure) beobachtet (p = 0,04). Das Gesamtüberleben war zwischen diesen beiden Therapiearmen nicht signifikant verschieden (p = 0,2).

In der zweiten Studie war die Ansprechrate zwischen 2,5 mg Letrozol und Aminoglutethimid nicht signifikant verschieden (p = 0,06). 2,5 mg Letrozol war Aminoglutethimid statistisch signifikant in der Zeit bis zur Progression (Time to Progression, p = 0,008), der Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure, p = 0,003) und im Gesamtüberleben (p = 0,002) überlegen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Letrozol wird rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt 99,9 %. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert geringfügig die Resorptionsgeschwindigkeit (mediane t_{max} bei Einnahme auf nüchternen Magen 1 Stunde, bei Einnahme mit der Mahlzeit 2 Stunden; mittlere c_{max} bei Einnahme auf nüchternen Magen 129 ± 20,3 nmol/l, bei Einnahme mit der Mahlzeit 98,7 ± 18,6 nmol/l), doch das Ausmaß der Resorption (AUC) änderte sich nicht. Die geringe Auswirkung auf die Resorptionsgeschwindigkeit wird als klinisch nicht relevant erachtet. Letrozol kann daher vor, mit oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Letrozol wird zu etwa 60 % an Plasmaproteine, hauptsächlich an Albumin (55 %) gebunden. Die Konzentration von Letrozol in Erythrozyten beträgt etwa 80 % der Plasmakonzentration. Nach Verabreichung von 2,5 mg ^{14}C-markiertem Letrozol entfielen etwa 82 % der Radioaktivität im Plasma auf die unveränderte Substanz. Die systemische Belastung durch Metaboliten ist daher gering. Letrozol wird rasch und in großem Umfang auf die Gewebe verteilt. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt im Steady-State etwa 1,87 ± 0,47 l/kg.

Metabolismus und Ausscheidung

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch metabolische Clearance (Cl_m = 2,1 l/h) mit Umwandlung in einen pharmakologisch inaktiven Carbinolmetaboliten, ist jedoch im Vergleich zur Leberdurchblutung (ca. 90 l/h) relativ langsam. Es zeigte sich, dass die Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4 und 2A6 in der Lage sind, Letrozol in diesen Metaboliten umzuwandeln. Für die Gesamtelimination von Letrozol sind die Bildung von unbedeutenden, nicht identifizierten Metaboliten und die direkte Ausscheidung über die Niere und in den Fäzes von untergeordneter Bedeutung. Innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung von 2,5 mg ^{14}C-markiertem Letrozol wurden bei gesunden postmenopausalen Frauen 88,2 ± 7,6 % der Radioaktivität im Urin und 3,8 ± 0,9 % in den Fäzes aufgefunden. Mindestens 75 % der nach bis zu 216 Stunden im Urin aufgefundenen Radioaktivität (84,7 ± 7,8 % der Dosis) entfielen auf das Glukuronid des Carbinolmetaboliten, etwa 9 % auf 2 nicht identifizierte Metaboliten und 6 % auf unverändertes Letrozol.

Die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit im Plasma beträgt etwa 2 Tage. Bei täglicher Verabreichung von 2,5 mg werden innerhalb von 2–6 Wochen Steady-State-Konzentrationen erreicht. Die Plasmakonzentrationen liegen im Steady-State etwa 7-mal höher als nach einer Einzeldosis von 2,5 mg und sind 1,5–2-mal höher als die Werte, die aus den Konzentrationen nach einer Einzeldosis vorhergesagt wurden, was auf eine geringe Nichtlinearität der Pharmakokinetik von Letrozol bei täglicher Einnahme von 2,5 mg verweist. Da sich die Steady-State-Konzentrationen im Verlauf der Zeit nicht verändern, kann geschlossen werden, dass es zu keiner kontinuierlichen Akkumulation von Letrozol kommt.
Das Alter der Probandinnen hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Letrozol.

Spezielle Patientengruppen

In einer Studie an 19 Freiwilligen mit unterschiedlicher Nierenfunktion (24-Stunden-Kreatinin-Clearance 9–116 ml/min) wurde nach Einzeldosen von 2,5 mg keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Letrozol festgestellt. In einer ähnlichen Studie an Freiwilligen mit unterschiedlicher Leberfunktion lagen die mittleren AUC-Werte bei Probanden mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Score B) um 37 % höher als bei Gesunden; sie blieben jedoch innerhalb des Bereichs, der bei Versuchspersonen ohne Einschränkung der Leberfunktion gefunden wird. Ein Vergleich der Pharmakokinetik von Letrozol nach einmaliger oraler Gabe an 8 männlichen Patienten mit Leberzirrhose und schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Score C) mit derjenigen bei gesunden Freiwilligen (n = 8) ergab eine Zunahme der AUC und Halbwertszeit um 95 % bzw. 187 %. Daher sollte Femara bei diesen Patientinnen mit Vorsicht und nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In verschiedenen präklinischen Sicherheitsstudien an den üblichen Tierarten wurden keine Hinweise auf systemische Toxizität oder Organtoxizität festgestellt.

Letrozol zeigte an Nagetieren, die bis zu 2000 mg/kg Körpergewicht (KG) erhielten, eine geringgradige akute Toxizität. In einer Dosierung von 100 mg/kg KG erzeugte Letrozol bei Hunden Zeichen einer mittelstarken Toxizität.

Die wichtigsten Befunde, die in Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden mit wiederholter Verabreichung während bis zu 12 Monaten festgestellt wurden, konnten der pharmakologischen Wirkung der Substanz zugeschrieben werden. Die Dosierung, bei der keine unerwünschten Effekte zu sehen waren, betrug bei beiden Tierarten 0,3 mg/kg KG.
Mutagenitätsprüfungen mit Letrozol ergaben weder in vitro noch in vivo Hinweise auf Gentoxizität.

An männlichen Ratten wurden in einer Karzinogenitätsstudie über 104 Wochen keine mit der Behandlung in Beziehung stehende Tumoren festgestellt. Mit allen Dosierungen von Letrozol wurde bei weiblichen Ratten eine reduzierte Inzidenz benigner und maligner Mammatumoren gefunden.

Die orale Verabreichung von Letrozol führte bei trächtigen Ratten zu einer leicht erhöhten Inzidenz fetaler Missbildungen. Ob dies jedoch eine Auswirkung des pharmakologischen Effekts, d. h. der Hemmung der Östrogensynthese, oder ein substanzeigener Effekt von Letrozol war, konnte nicht aufgezeigt werden (siehe Empfehlungen in den Abschnitten 4.3 und 4.6).

Die präklinischen Beobachtungen beschränken sich auf solche, die sich auf die anerkannte pharmakologische Wirkung zurückführen lassen. Dies ist das Einzige, das aus den Tierversuchen zur Unbedenklichkeit der Substanz beim Gebrauch am Menschen abgeleitet werden kann.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Hypromellose, Eisen-(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172), Macrogol 8000, Talkum, Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen

30 Filmtabletten	N 1
100 Filmtabletten	N 3

Klinikpackung mit 100 (10 × 10) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:
Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (6 Cent pro Anruf aus dem deutschen Festnetz)
Telefax: (09 11) 273 12 160

Mitvertriebe:
Wyeth Pharma GmbH
Wienburgstr. 207
48159 Münster

Novartis Pharma Vertriebs GmbH
90327 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653

Novartis Pharma Marketing GmbH
90327 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653

Novartis Pharma Distributions GmbH
90327 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653

Novartis Pharma Arzneimittel GmbH
90327 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653

8. Zulassungsnummer

38895.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

09. 01. 1997/24. 07. 2006

10. Stand der Information

Juni 2009

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

NOVARTIS

Zentrale Anforderung an:
Rote Liste Service GmbH
FachInfo-Service
Postfach 11 01 71
10831 Berlin

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

8.10.4. Lenogastrim

Fachinformation

CHUGAI PHARMA

GRANOCYTE® 13 Millionen IE/ml
GRANOCYTE® 34 Millionen IE/ml

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

GRANOCYTE® 13 Millionen IE/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
GRANOCYTE® 13 Millionen IE/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung in einer vorgefüllten Spritze
GRANOCYTE® 34 Millionen IE/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
GRANOCYTE® 34 Millionen IE/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung in einer vorgefüllten Spritze

Wirkstoff: Lenograstim

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lenograstim* (rHuG-CSF) 13.4 Millionen Internationale Einheiten, äquivalent zu 105 Mikrogramm pro ml nach Rekonstitution.

Lenograstim* (rHuG-CSF) 33.6 Millionen Internationale Einheiten, äquivalent zu 263 Mikrogramm pro ml nach Rekonstitution.

* produziert mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters

Bestandteile von denen bekannt ist, dass sie eine nachweisbare Wirkung oder Effekt haben: Phenylalanin
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions/Infusionslösung.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions/Infusionslösung in einer vorgefüllten Spritze.

- weißes Pulver
- Lösungsmittel klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die sich einer myeloablativen Therapie mit anschließender Knochenmarktransplantation unterziehen und ein erhöhtes Risiko andauernder schwerer Neutropenien aufweisen.
- Verkürzung der Dauer schwerwiegender Neutropenien und Reduktion der sich daraus ergebenden Komplikationen bei Patienten, die sich einer Behandlung mit einem üblichen, zytotoxischen Chemotherapieschema, das mit einer erheblichen Inzidenz an neutropenischem Fieber verknüpft ist, unterziehen.
- Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte nur in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Onkologie- und/oder Hämatologie-Zentrum durchgeführt werden.

Granocyte kann subkutan oder intravenös verabreicht werden. Hinweise zur besonderen Handhabung des Produktes oder Anweisung zur Zubereitung sind im Abschnitt 6.6 dargestellt.

- Die empfohlene Dosis von GRANOCYTE beträgt 150 µg (19,2 Mio. I.E.) pro m² Körperoberfläche (KO) täglich, therapeutisch äquivalent zu 5 µg (0,64 Mio. I.E.) pro kg Körpergewicht (KG) täglich, für die Indikationen:

Periphere Stammzell- oder Knochenmarktransplantation,
konventionelle zytotoxische Chemotherapie,
Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut nach Chemotherapie.

GRANOCYTE 13 Millionen IE/ml kann bei Patienten mit einer Körperoberfläche von bis zu 0,7 m² eingesetzt werden.

GRANOCYTE 34 Millionen IE/ml kann bei Patienten mit einer Körperoberfläche von bis zu 1,8 m² eingesetzt werden.

Zur Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut bei alleiniger Therapie mit GRANOCYTE beträgt die empfohlene Dosis 10 µg (1,28 Mio. I.E.) pro kg KG täglich.

Im Falle, dass eine oder mehrere Gaben nicht verabreicht wurden, ist der behandelnde Arzt zur Beratung zu kontaktieren.

4.2.1 Erwachsene

- Bei peripherer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation

GRANOCYTE sollte täglich in der empfohlenen Dosis von 150 µg (19,2 Mio. I.E.) pro m² Körperoberfläche (KO) pro Tag als 30-minütige intravenöse Infusion, verdünnt in isotoner Kochsalzlösung oder als subkutane Injektion verabreicht werden (s. Abschnitte 4.4 und 4.5).
Die erste Verabreichung sollte nicht innerhalb von 24 Stunden nach der Knochenmarkinfusion erfolgen.
Die Behandlung sollte fortgesetzt werden bis der erwartete Nadir durchschritten ist und die Neutrophilenzahlen wieder stabile, die Unterbrechung der Behandlung erlaubende Normwerte erreicht haben, falls nötig bis zu maximal 28 aufeinanderfolgenden Tagen.
Es ist zu erwarten, dass sich die Neutrophilenwerte bei 50 % der Patienten am 14. Tag nach der Knochenmarktransplantation erholt haben.

- Bei Behandlung mit üblichen zytotoxischen Chemotherapieschemata

GRANOCYTE sollte täglich in der empfohlenen Dosis von 150 µg (19,2 Mio. I.E.) pro m² KO pro Tag als subkutane Injektion, beginnend am ersten Tag nach Beendigung der Chemotherapie, verabreicht werden (s. Abschnitte 4.4 und 4.5). Die erste Verabreichung sollte nicht innerhalb von 24 Stunden nach der zytotoxischen Therapie erfolgen.
Die tägliche Verabreichung von GRANOCYTE sollte so lange fortgesetzt werden, bis der erwartete Nadir durchschritten ist und die Neutrophilenzahlen wieder stabile, die Unterbrechung der Behandlung erlaubende Normwerte erreicht haben, falls nötig bis zu maximal 28 aufeinanderfolgenden Tagen.

Falls eine vorübergehende Erhöhung der Neutrophilenwerte innerhalb der ersten 2 Behandlungstage auftritt, sollte die Behandlung dennoch fortgesetzt werden, da der nachfolgende Neutrophilennadir gewöhnlich früher erreicht wird und die Erholung der Neutrophilenwerte schneller erfolgt.

- Bei Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut

Nach Beendigung der Chemotherapie sollte GRANOCYTE täglich in der empfohlenen Dosis von 150 µg (19,2 Mio. I.E.) pro m² KO pro Tag als subkutane Injektion verabreicht werden, beginnend innerhalb 1 bis 5 Tagen nach Beendigung der Chemotherapie, abhängig von der Chemotherapie, die für die Mobilisierung verwendet werden. Granocyte sollte bis zur letzten Leukapherese verabreicht werden.
Nach Bestimmung der $CD34^+$-Zellen im Blut mit einer validierten Methode oder bei Anstieg der Leukozytenzahl nach Durchschreiten des Nadirs sollte eine Leukapherese durchgeführt werden. Bei Patienten, die nicht extensiv chemotherapeutisch behandelt wurden, ist oftmals nur eine Leukapherese ausreichend, um eine Minimalausbeute von ≥ 2,0 × 10^6 $CD34^+$-Zellen pro kg KG zu erhalten.

Zur Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut bei alleiniger Therapie mit GRANOCYTE sollte GRANOCYTE täglich in der empfohlenen Dosis von 10 µg (1,28 Mio. I.E.) pro kg KG pro Tag für die Dauer von 4 bis 6 Tagen als subkutane Injektion verabreicht werden. Die Leukapherese soll zwischen Tag 5 und 7 durchgeführt werden. Bei Patienten, die nicht extensiv chemotherapeutisch behandelt wurden, ist oftmals nur eine Leukapherese ausreichend, um eine Minimalausbeute von ≥ 2,0 × 10^6 $CD34^+$-Zellen pro kg KG zu erhalten.

Bei gesunden Spendern ermöglicht eine tägliche Dosis von 10 µg/kg KG, verabreicht als subkutane Injektion über 5 – 6 Tage, eine Sammlung von $CD34^+$-Zellen ≥ 3 × 10^6 Zellen pro kg KG bei 83 % der Probanden mit einer Leukapherese und bei 97 % der Probanden mit zwei Leukaphereresen.

Die Therapie sollte nur in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Onkologie- und/oder Hämatologie-Zentrum durchgeführt werden.

4.2.2 Ältere Patienten

In klinische Studien mit GRANOCYTE wurde eine kleine Anzahl von Patienten im Alter von bis zu 70 Jahren eingeschlossen. Besondere Studien mit älteren Patienten sind allerdings nicht durchgeführt worden, so dass spezielle Dosierungsempfehlungen nicht gegeben werden können.

4.2.3 Kinder

Bei Knochenmarktransplantation sind Sicherheit und Wirksamkeit von GRANOCYTE für Patienten im Alter von über 2 Jahren belegt.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Lenograstim oder einen der sonstigen Bestandteile.

GRANOCYTE darf nicht verwendet werden, bei Patienten mit bekannter Hypersensitivität auf Lenograstim oder auf einen der Bestandteile.

Mai 2009

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

GRANOCYTE sollte nicht verwendet werden, um die Dosis einer zytotoxischen Chemotherapie über allgemein akzeptierte Dosierungen und Dosierungsschemata hinaus zu steigern, da das Arzneimittel die Myelotoxizität reduzieren kann, nicht aber die allgemeine Toxizität zytotoxischer Medikamente.

Es soll nicht gleichzeitig mit einer zytotoxischen Chemotherapie angewendet werden.

Es soll bei folgenden Patienten nicht verabreicht werden:

- bei Patienten mit malignen myeloischen Erkrankungen, die keine neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie aufweisen
- bei Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie im Alter unter 55 Jahren
  und/oder
- bei Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie mit guter Zytogenetik, z. B. t (8;21), t (15;17) und inv (16)

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Malignes Zellwachstum

Der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor kann das Wachstum von Zellen myeloischen Ursprungs in vitro fördern und gleichartige Wirkungen können in vitro bei nicht-myeloischen Zellen gesehen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Verabreichung von GRANOCYTE bei Patienten mit Myelodysplasie, sekundärer akuter myeloischer Leukämie oder chronischer myeloischer Leukämie sind nicht belegt. Deshalb darf es in diesen Indikationen nicht eingesetzt werden. Mit besonderer Sorgfalt sollte die Diagnosestellung zur Unterscheidung einer Blastenkrise bei chronisch myeloischer Leukämie von einer akuten myeloischen Leukämie durchgeführt werden.

In klinischen Studien konnte bisher nicht geklärt werden, ob GRANOCYTE die Progression eines myelodysplastischen Syndroms zur akuten myeloischen Leukämie beeinflusst. Deshalb sollte es bei prämalignen myeloischen Zuständen nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Da einige Tumoren mit unspezifischen Eigenschaften in Ausnahmefällen einen G-CSF-Rezeptor exprimieren können, ist beim Auftreten eines unerwarteten Tumorwachstums im Zusammenhang mit einer rHuG-CSF-Therapie Vorsicht geboten.

- Leukozytose

Leukozytenzahlen von mehr als 50 × 10^9/l wurden bei keinem der 174 Patienten, die an klinischen Prüfungen teilnahmen und nach Knochenmarktransplantation mit 5 µg/kg KG/Tag (0,64 Mio. I.E./kg KG/Tag) behandelt wurden, beobachtet. Leukozytenzahlen von 70 × 10^9/l oder mehr wurden bei weniger als 5 % der Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten hatten und die mit GRANOCYTE in einer Dosis von 5 µg/kg KG/Tag (0,64 Mio. I.E./kg KG/Tag) behandelt worden waren, beobachtet. Über unerwünschte Ereignisse, die direkt diesem Grad der Leukozytose zugeschrieben werden mussten, wurde nicht berichtet. Angesichts des mit einer schweren Leukozytose verknüpften potentiellen Risikos sollten die Leukozytenzahlen jedoch während der Therapie mit GRANOCYTE regelmäßig kontrolliert werden.

Falls die Leukozytenzahlen nach Durchlaufen des erwarteten Nadirs einen Wert von 50 × 10^9/l überschreiten, muss GRANOCYTE unverzüglich abgesetzt werden.

Die Verabreichung von GRANOCYTE sollte unterbrochen werden, wenn unter Gabe von GRANOCYTE zur Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut die Anzahl der Leukozyten auf einen Wert von > 70 × 10^9/l ansteigt.

- Lunge

In seltenen Fällen (> 0.01% und < 0.1%) wurden pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Pneumonie, nach Verabreichung von granulozytenstimulierenden Faktoren (G-CSFs) berichtet.

Patienten mit einer Anamnese kürzlich zurückliegender Lungeninfiltrate oder Pneumonie können ein größeres Risiko haben, oben genannte pulmonale Nebenwirkungen zu entwickeln.

Das Auftreten pulmonaler Symptome oder Anzeichen wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Anzeichen auf pulmonale Infiltrate sowie die Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen für eine Schocklunge (ARDS) sein.

Die Behandlung mit GRANOCYTE sollte sofort unterbrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

- Bei peripherer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation

Besondere Beobachtung muss auf die Erholung der Thrombozytenwerte gelegt werden, da in doppel-blinden, plazebo-kontrollierten Studien der Mittelwert der Thrombozytenzahl bei mit GRANOCYTE behandelten Patienten niedriger war als in der Plazebogruppe.
Die Wirkung von GRANOCYTE auf Inzidenz und Schweregrad der akuten oder chronischen Graft-versus-host Erkrankung ist nicht genau bestimmt worden.

- bei konventioneller Chemotherapie

Die Behandlung mit GRANOCYTE wird nicht empfohlen 24 Stunden vor und bis 24 Stunden nach Ende der Chemotherapie (s. Abschnitt 4.5) Die Sicherheit der Anwendung von GRANOCYTE in Verbindung mit antineoplastischen Wirkstoffen, die sich durch kumulative Knochenmarktoxizität oder eine überwiegend gegen die megakaryopoetische Reihe gerichtete Toxizität auszeichnen (Nitrosoharnstoff, Mitomycin), ist nicht belegt. Die Anwendung von GRANOCYTE könnte sogar insbesondere die gegen die Thrombozyten gerichtete Toxizität derartiger Arzneimittel verstärken.

- Risiken in Verbindung mit einer Chemotherapie in höheren Dosen

Sicherheit und Wirksamkeit von GRANOCYTE sind im Zusammenhang mit einer intensivierten Chemotherapie noch nicht belegt. Es darf nicht verwendet werden, um die Intervalle zwischen chemotherapeutischen Zyklen unter die allgemein akzeptierte Dauer hinaus zu verkürzen und/oder die Dosis eines Chemotherapeutikums zu steigern. In einer Phase-II-Studie zur Intensivierung der Chemotherapie mit GRANOCYTE waren nicht-myeloische toxische Wirkungen die limitierenden Faktoren.

- Vorsichtsmaßnahmen bei der Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut

Auswahl der Mobilisierungsmethode
Klinische Prüfungen, die bei demselben Patientenkollektiv durchgeführt und von demselben Laboratorium ausgewertet wurden, zeigten, dass die Mobilisierung von Stammzellen ins periphere Blut größer war, wenn GRANOCYTE nach Chemotherapie angewandt wurde als wenn GRANOCYTE allein angewandt wurde. Dennoch sollte bei der Wahl zwischen den beiden Mobilisierungsmethoden das gesamte Behandlungsziel für den individuellen Patienten berücksichtigt werden.

Vorherige Behandlung mit Strahlentherapie und/oder zytotoxischen Wirkstoffen

Patienten, die zuvor einer extensiven myelosuppressiven Therapie und/oder Strahlentherapie ausgesetzt waren, zeigen unter Umständen keine ausreichende Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut, um die Mindestausbeute (≥ 2,0 × 10^6 $CD34^+$-Zellen/kg KG) und damit eine ausreichende hämatologische Rekonstitution zu erreichen. Ein Transplantationsprogramm peripherer Stammzellen sollte früh im Behandlungsverlauf des Patienten definiert und der Anzahl peripher mobilisierter Stammzellen vor Verabreichung einer hochdosierten Chemotherapie besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Falls die Werte niedrig sind, sollte dieses Programm durch andere Formen der Behandlung ersetzt werden.

Bestimmung der Stammzellausbeute

Besondere Aufmerksamkeit sollte der Methode der Quantifizierung der Blutstammzellen geschenkt werden, da die Ergebnisse einer Durchflusszytometrieanalyse für $CD34^+$-Zellen von Labor zu Labor variieren. Die Minimalausbeute an $CD34^+$-Zellen ist nicht genau definiert. Die Empfehlung einer Minimalausbeute von ≥ 2,0 × 10^6 $CD34^+$-Zellen/kg KG, um eine adäquate hämatologische Rekonstitution zu erreichen, basiert auf veröffentlichten Erfahrungswerten. $CD34^+$-Werte, die höher als 2,0 × 10^6 Zellen/kg KG liegen, werden mit einer schnelleren Rekonstitution, einschließlich der Rekonstitution der Blutplättchen, in Verbindung gebracht, während niedrigere Werte mit einer langsameren Rekonstitution assoziiert werden.

- Bei gesunden Spendern

Die periphere Stammzelltransplantation ist ein Verfahren, das für den gesunden Spender keinen direkten Nutzen hat. Sie sollte nur auf solche Fälle begrenzt werden, die sich in Übereinstimmung mit den lokalen Richtlinien für die Knochenmarkspende befinden, sofern diese anwendbar sind.

Bei Spendern über 60 Jahren wurden Wirksamkeit und Sicherheit von GRANOCYTE nicht geprüft und die Anwendung kann deshalb nicht empfohlen werden. Aufgrund lo-

kaler Vorschriften und aus Mangel an Studien sollten Kinder als Spender nicht berücksichtigt werden.

Für die Mobilisierung von Blutstammzellen sind Spender geeignet, die den Einschlusskriterien bezüglich der Labor- und klinischen Parameter für eine Knochenmarkspende genügen und insbesondere die hämatologischen Einschlusskriterien erfüllen.

Eine ausgeprägte Leukozytose (Leukozyten ≥ 50 × 10^9/l) wurde bei 24 % der Patienten beobachtet.

Bei 42 % der Versuchspersonen wurden Apherese-bedingte Thrombozytopenien (Thrombozytenwerte < 100 × 10^9/l) beobachtet, bei denen gelegentlich Thrombozytenwerte unter 50 × 10^9/l festgestellt wurden; bei allen Versuchspersonen verliefen die Thrombozytopenien symptomlos und regenerierten. Daher dürfen keine Leukapheresen an Spendern durchgeführt werden, die mit Antikoagulanzien behandelt werden oder bei denen Hämostasestörungen bekannt sind. Falls mehr als eine Leukapherese notwendig ist, sollte vor der Apherese Spendern mit Thrombozytenwerten < 100 × 10^9/l besondere Beachtung geschenkt werden. Bei Thrombozytenwerten < 75 × 10^9/l sollten grundsätzlich keine Apheresen durchgeführt werden. Das Anlegen eines zentralvenösen Katheters sollte im Hinblick auf den venösen Zugang bei der Auswahl der Spender möglichst vermieden werden.

Es wurden transiente zytogenetische Veränderungen bei normalen Spendern nach Gabe von G-CSF beobachtet. Die Bedeutung dieser Veränderungen ist unbekannt. Langzeitbeobachtungen zur Sicherheit der Spender werden fortlaufend durchgeführt. Dennoch kann die Möglichkeit der Stimulation eines malignen myeloischen Klons nicht ausgeschlossen werden. Zur weiteren Beobachtung der Langzeitsicherheit der Spender wird deshalb die systematische Dokumentation der Spenderdaten und die Nachbeobachtung für mindestens 10 Jahre empfohlen.

- Bei Empfängern allogener, durch GRANOCYTE mobilisierter, peripherer Stammzellen

Die allogene Stammzelltransplantation kann mit einem höheren Auftreten chronischer Transplantat-Wirt-Reaktionen in Verbindung stehen, wobei wenige Daten über die Funktion des Transplantates über einen längeren Beobachtungszeitraum vorliegen.

- Andere Vorsichtsmaßnahmen

Bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion sind Sicherheit und Wirksamkeit von GRANOCYTE nicht belegt.

Bei Patienten mit einer erheblich reduzierten Zahl an Blutstammzellen (z. B. wegen einer zuvor erfolgten intensiven Radio- oder Chemotherapie) ist die Erholung der Neutrophilen mitunter vermindert. In diesen Fällen wurde die Verträglichkeit von GRANOCYTE noch nicht belegt.

Häufige, aber im Allgemeinen asymptomatische Fälle einer Splenomegalie und sehr seltene Fälle einer Milzruptur wurden sowohl bei gesunden Spendern als auch Patienten nach Verabreichung granulozytenstimulierender Faktoren (G-CSF's) berichtet. Deshalb sollte die Milzgröße sorgfältig überwacht werden (z.B. klinische Untersuchung, Ultraschall). Die Diagnose einer Milzruptur sollte erwogen werden, wenn über Schmerzen im linken Oberbauch oder der Schulterspitze berichtet wird.

In klinischen Studien mit Granocyte wurde eine kleine Anzahl älterer Patienten oder Kinder eingeschlossen (s. Abschnitte 4.2.2 und 4.2.3), es wurden aber keine speziellen Studien in dieser Patientenpopulation durchgeführt.

GRANOCYTE enthält Phenylalanin, das schädlich für Personen mit Phenylketonurie sein kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen medizinischen Produkten und sonstige Wechselwirkungen

Angesichts der Sensitivität sich rasch teilender Zellen myeloischen Ursprungs gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie, wird die Anwendung von GRANOCYTE im Zeitraum von 24 Stunden vor bis 24 Stunden nach Ende der Chemotherapie nicht empfohlen (s. Abschnitt 4.4).

Mögliche Wechselwirkungen mit anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen müssen noch in klinischen Studien untersucht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

- Schwangerschaft

Es existieren keine validen Daten über die Anwendung von Lenograstim bei Schwangeren. Studien bei Tieren zeigen eine Reproduktionstoxizität (s. Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für Menschen ist unbekannt.

GRANOCYTE sollte nicht in der Schwangerschaft gegeben werden, außer wenn es dringend erforderlich ist.

- Laktation

Es ist nicht bekannt, ob Lenograstim in die Muttermilch übergeht. Der Übergang von Lenograstim in die Muttermilch wurde in Tierstudien nicht geprüft. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Granocyte unterbrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

- Bei peripherer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation

In doppel-blinden, plazebo-kontrollierten Studien zeigte sich bei Patienten unter GRANOCYTE ein niedrigerer Mittelwert der Thrombozytenzahl im Vergleich zu Patienten unter Plazebo. Damit war jedoch keine Zunahme unerwünschter Ereignisse im Hinblick auf den Blutverlust verbunden. Die mediane Anzahl der Tage bis zur letzten Thrombozytentransfusion nach Knochenmarktransplantation war in beiden Gruppen ähnlich (siehe Abschnitt 4.4).

- Bei peripherer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation und Chemotherapie-induzierter Neutropenie

In klinischen Studien traten die häufigsten unerwünschten Ereignisse (15 % in mindestens einer Behandlungsgruppe) mit gleicher Häufigkeit bei GRANOCYTE und Plazebo-Patienten auf. Diese unerwünschten Ereignisse entsprachen denen, die normalerweise bei Konditionierungstherapien auftreten und denen, die bei den Krebspatienten beobachtet werden, die eine Chemotherapie erhalten. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse waren infektiös/entzündliche Erkrankungen der Mundhöhle, Sepsis und Infektion, Fieber, Diarrhoe, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Ausschlag, Alopezie und Kopfschmerzen.

Häufigkeit von Nebenwirkungen beobachtet in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen.
Sehr häufig (≥ 10%); Häufig (≥ 1/100 und < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1000 und ≤ 1/100); Selten (≥ 1/10000 und ≤ 1/1000); Sehr selten (≤ 1/10000); Unbekannt (Kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Siehe Tabelle auf Seite 4

4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung mit GRANOCYTE stehen nicht fest (s. Abschnitt 5.3). Das Absetzen von GRANOCYTE führt üblicherweise innerhalb von 1 bis 2 Tagen zu einem Rückgang der zirkulierenden Neutrophilen um 50 %. Normalwerte werden nach 1 bis 7 Tagen erreicht. Bei einem von drei Patienten, die eine Höchstdosis von 40 µg/kg KG/Tag (5,12 Mio. IE/kg KG/Tag) erhielten, wurde ein Leukozytenwert von 50 × 10^9/l am 5. Behandlungstag gemessen.
Beim Menschen traten bei Dosierungen bis zu 40 µg/kg KG/Tag außer Schmerzen im Bewegungsapparat keine anderen toxischen Erscheinungen auf.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytokine, ATC Code: L03 AA10

Lenograstim (rHuG-CSF) gehört zu der Zytokin-Gruppe der biologisch aktiven Proteine, welche die Zelldifferenzierung und das Zellwachstum regulieren.

Bei rHuG-CSF handelt es sich um einen Faktor, der die neutrophilen Vorläuferzellen stimuliert. Dies zeigt sich am Anstieg der CFU-S und CFU-GM-Werte im peripheren Blut.
GRANOCYTE induziert innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung einen deutlichen Anstieg der Neutrophilenzahlen im peripheren Blut.
Die Erhöhung der Neutrophilenzahlen ist innerhalb des Bereichs von 1 – 10 µg/kg KG/Tag dosisabhängig. Bei der empfohlenen Dosierung induziert die wiederholte Gabe eine Verstärkung der Neutrophi-

Häufigkeit von Nebenwirkungen beobachtet in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen

Medra Organ System	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Laborveränderungen	Erhöhung LDH				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukocytose, Thrombozytopenie	Splenomegalie			Milzruptur (5)
Erkrankung des Nervensystems	Kopfschmerzen, Asthenie				
Erkrankung der Atmenwege, des Brustraums und Mediastinums				Lungenödem (3), Interstitielle Pneumonie, Pulmonare Infiltrate, Pulmonare Fibrose	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerz			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes					Kutane Vasculitiden, Sweet's syndrome (4), Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum, Lyell's Syndrom
Erkrankungen des Muskel-/ Skelettsystems	Knochenschmerzen, Rückenschmerzen	Schmerz (1)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Lokale Reaktionen an der Einstichstelle			
Erkrankungen des Immunsystems					Allergische Reaktion, Anaphylaktischer Schock
Hepatobiliäre Erkrankungen	Erhöhung ASAT/ ALAT (2), Erhöhung alkalische Phosphatase				

1 Das Risiko für auftreten von Schmerz ist erhöht für Personen mit hohem Leukozytenwerten speziell bei Leukozytenwerten ≥ 50 × 10^9/L
2 Ein vorrübergehender Anstieg von ASAT und/oder ALAT wurde beobachtet. In den meisten Fällen, verbesserten sich die Leberwerte nach Absetzen von Lenograstim.
3 Einige der berichteten Atemwegsfälle mündeten in einem Lugenversagen oder in eine aktute respiratorische Insuffizienz (ADRS) welche letal verlaufen können.
4 Sweet's Syndrom, Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum wurden hauptsächlich bei Patienten mit hämatolgischen Erkrankungen beschrieben, die bekanntermaßen mit einer neutrophilen Dermatose einhergehen, aber auch bei nicht-maligner Neutropenie.
5 Milzruptur wurde sowohl bei gesunden Spendern, als auch bei Patienten nach Verabreichung von G-CSF berichtet. (siehe Abschnitt 4.4)

lenantwort. Die nach Anwendung von GRANOCYTE produzierten Neutrophilen zeigen normale chemotaktische und phagozytäre Funktionen.

Wie andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren haben auch Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren stimulierende Eigenschaften bei menschlichen Endothelzellen in vitro gezeigt.

Die Anwendung von GRANOCYTE bei Patienten nach Knochenmarktransplantation oder nach zytotoxischer Chemotherapie führt zu einer signifikanten Verkürzung der Dauer der Neutropenie und der damit verbundenen Komplikationen.

Die Anwendung von GRANOCYTE entweder als alleinige Therapie oder nach Chemotherapie dient zur Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut. Diese Blutstammzellen können geerntet werden und nach einer hochdosierten Chemotherapie entweder anstelle von oder zusätzlich zu einer Knochenmarktransplantation infundiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass diese reinfundierten Zellen, die durch Mobilisierung mit GRANOCYTE gewonnen wurden, die Hämatopoese rekonstituieren, die Zeit bis zum Anwachsen des Transplantats verkürzen und, verglichen mit einer autologen Knochenmarktransplantation, zu einer deutlichen Verkürzung der Dauer der Thrombozytopenie führen.

Zusammengefasste Daten aus 3 doppelblinden, placebokontrollierten Studien an 861 Patienten (n = 411; ≥ 55 Jahre) ergaben eine vorteilhafte Nutzen-Risikobewertung für die Behandlung mit Lenograstim bei Patienten über 55 Jahre, die sich aufgrund einer neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie einer konventionellen Chemotherapie zu unterziehen hatten, mit Ausnahme von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie mit guter Zytogenetik, z. B. t (8; 21), t (15; 17) und inv (16).

Der Nutzen in der Subgruppe der Patienten über 55 Jahre definierte sich aus dem durch Lenograstim induzierten beschleunigten Anstieg der Neutrophilen, im höheren prozentualen Anteil der Patienten ohne Infektionen, in der geringeren Dauer von Infektionen, in der verringerten Hospitalisationsdauer sowie in der verkürzten Dauer einer i.v. Antibiotikatherapie. Dennoch gingen diese vorteilhaften Ergebnisse weder mit einer Verminderung der Inzidenz schwerer oder lebensbedrohlicher Infektionen noch mit einer verringerten infektionsbedingten Mortalität einher.

Daten aus einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 446 Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie zeigten für die Subgruppe von 99 Patienten mit guter Zytogenetik eine geringere rezidivfreie Überlebensrate für den Lenograstimarm im Gegensatz zum Placeboarm. Darüber hinaus zeigte sich ein Trend zu einer verkürzten Gesamtüberlebensrate im Lenograstimarm im Vergleich zur Subgruppe mit schlechter Zytogenetik.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von GRANOCYTE ist dosis- und zeitabhängig.

Nach wiederholter intravenöser und subkutaner Gabe sind die maximalen Serumkonzentrationen (unmittelbar nach Beendigung der i.v. Infusion oder der s.c. Injektion) proportional zur applizierten Dosis. Unabhängig von der Art der Anwendung zeigte die wiederholte Gabe von GRANOCYTE keine Kumulation des Wirkstoffes.

Bei der empfohlenen Dosis beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von GRANOCYTE 30 %. Nach subkutaner Applikation

beträgt das apparente Verteilungsvolumen (Vd) etwa 1 l/kg Körpergewicht und die mittlere Verweildauer nach subkutaner Dosierung etwa 7 Stunden.

Nach subkutaner Applikation von Lenograstim beträgt die apparente Serum-Eliminationshalbwertszeit etwa 3–4 Stunden im steady state (nach wiederholter Gabe) und ist nach wiederholter i.v. Infusion kürzer (1–1,5 Stunden).

Während wiederholter subkutaner Anwendung steigt die Plasma Clearance von rHuG-CSF um das 3fache (von 50 auf bis zu 150 ml/min) an. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis von Lenograstim wird unverändert renal ausgeschieden und es wird angenommen, dass es zu Peptiden metabolisiert wird.
Während wiederholter subkutaner Gabe von Lenograstim betragen die maximalen Serumspiegel etwa 100 pg/ml/kg Körpergewicht. Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Lenograstim-Dosis und der Serumkonzentration sowie zwischen der Neutrophilen-Antwort und der Gesamtmenge von Lenograstim im Serum.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierversuche zur akuten Toxizität (bis zur 1000µg/kg/Tag an Mäusen) und zur subakuten Toxizität (bis zu 100µg/kg/Tag an Affen) ergaben, dass bei einer Überdosierung die pharmakologischen Wirkungen in gesteigerter Form auftreten und reversibel sind.

Es gibt keine Hinweise aus Studien an Ratten und Kaninchen auf einem teratogenen Effekt von GRANOCYTE. Eine gehäufte Inzidenz von Aborten wurde bei Kaninchen beobachtet, Missbildungen traten nicht auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Pulver
Arginin
Phenylalanin
Methionin
Mannitol (E 421)
Polysorbat 20 verdünnte Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses medizinische Produkt darf nicht mit anderen, als den in Abschnitt 6.6 erwähnten medizinischen Produkten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit für GRANOCYTE® beträgt 2 Jahre. Nach Rekonstitution oder Verdünnung wird der umgehende Gebrauch empfohlen.
Jedoch wurde für das rekonstituierte/verdünnte medizinische Produkt eine Stabilität und Verwendbarkeit für 24 Stunden unter Lagerung bei 2 °C–8 °C (in einem Kühlschrank) nachgewiesen.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

- Nicht über 30 °C lagern
- Nicht einfrieren
- Für die Beschreibung der Lagerungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten medizinischen Produktes s. Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Packungsgrößen von GRANOCYTE® 13 Millionen IE:
105 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Duchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)
+ 1ml Lösungsmittel in einer vorgefüllten Einmalspritze (Typ 1 Glas)
+ 2 Nadeln (19G und 26G)
in einer Packungsgröße von 1 oder 5

Klinikpackungen
105 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Duchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)
+ 1ml Lösungsmittel in einer vorgefüllten Einmalspritze (Typ 1 Glas)
+ 2 Nadeln (19G und 26G)
in einer Packungsgröße mit 5 × 1
oder
105 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)
+ 1ml Lösungsmittel in einer Ampulle (Typ 1 Glas)
in einer Packungsgröße mit 5 × 1

Packungsgrößen von GRANOCYTE® 34 Millionen IE:
263 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)
+ 1ml Lösungsmittel in einer vorgefüllten Einmalspritze (Typ 1 Glas)
+ 2 Nadeln (19G und 26G)
in einer Packungsgröße von 1 oder 5

Klinikpackungen
263 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)
+ 1ml Lösungsmittel in einer vorgefüllten Einmalspritze (Typ 1 Glas)
+ 2 Nadeln (19G und 26G)
in einer Packungsgröße mit 5 × 1
oder
263 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)
+ 1ml Lösungsmittel in einer Ampulle (Typ 1 Glas)
in einer Packungsgröße mit 5 × 1

6.6 Vorsichtsmaßnahmen und Handhabung

Nicht verwendetes Produkt, nicht verwendete Lösung oder Abfall sollten entsprechend den lokalen Erfordernissen entsorgt werden. Unter Berücksichtigung möglicher mikrobakterieller Kontamination ist die vorgefüllte Spritze nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Bei GRANOCYTE Durchstechflaschen handelt es sich um Einzeldosisbehältnisse.
Nicht verwendete Lösung muss verworfen werden.

Granocyte Ampullen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Granocyte muss vor der subkutanen oder intravenösen Verabreichung rekonstituiert werden.

Zubereitung der rekonstituierten Granocyte Lösung

Mit Hilfe einer mit einer Nadel versehenen Spritze, den gesamten Inhalt einer Ampulle mit Lösungsmittel für Granocyte unter aseptischen Bedingungen entnehmen. Den gesamten Inhalt der Spritze in die entsprechende Durchstechflasche mit Granocyte überführen.

Mit Hilfe der 19G Nadel, die der Packung beiliegt, und der vorgefüllten Einmalspritze, befüllt mit dem Lösungsmittel für Granocyte zum Sofortgebrauch, den gesamten Inhalt einer vorgefüllten Spritze mit Lösungsmittel aseptisch in die Durchstechflasche mit Granocyte überführen.

Behutsam bis zur vollständigen Auflösung schütteln. Nicht heftig schütteln.

Die rekonstituierte parenterale Lösung erscheint farblos und partikelfrei.

Zubereitung für die subkutane Verabreichung

Herstellen einer rekonstituierten Granocyte Lösung, wie oben beschrieben.

Mit Spritze und Nadel, die sich noch an der Durchstechflasche befinden, die benötigte Menge an rekonstituierter Lösung aus der Durchstechflasche entnehmen. Die Nadel entfernen und durch eine Nadel ersetzen, die für die subkutane Verabreichung geeignet ist.

Mit der Spritze und der 19G Nadel, die sich noch an der Durchstechflasche befinden, die benötigte Menge an rekonstituierter Lösung aus der Durchstechflasche entnehmen. Die Nadel entfernen und durch die 26G Nadel ersetzen, die für die subkutane Verabreichung vorgesehen ist.

Unverzüglich durch subkutane Injektion verabreichen (Bezug auf Abschnitt 4.2 zu Voraussetzungen für die Verabreichung).

Zubereitung der Infusionslösung für die intravenöse Verabreichung

Wenn intravenös zu verabreichendes Granocyte nach der Rekonstitution verdünnt werden muss.

Herstellen einer rekonstituierten Granocyte Lösung, wie oben beschrieben.

Mit Spritze und Nadel, die sich noch an der Durchstechflasche befinden, die benötigte Menge an der rekonstituierter Lösung aus der Durchstechflasche entnehmen.

Verdünnen der rekonstituierten Granocyte Lösung auf die benötigte Konzentration durch Überführen der benötigten Menge in entweder eine 0,9% Kochsalzlösung oder eine 5% Glucose-Lösung.

Verabreichung über einen intravenösen Zugang (Bezug auf Abschnitt 4.2 zu Voraussetzungen für die Verabreichung).
Granocyte ist mit den gebräuchlichen Infusions-Sets kompatibel, wenn es in 0,9% Natriumchloridlösung (Polyvinylchlorid- oder Glasampullen) oder in 5% Glucose-Lösung (Glasampullen) verdünnt ist.

Eine Verdünnung von Granocyte 13 Millionen IE/ml auf eine Endkonzentration unter 0,26 Millionen IE/ml (2 µg/ml) wird nicht empfohlen. Eine Durchstechflasche mit rekonstituiertem Granocyte 13 Millionen IE/ml soll nicht in mehr als 50 ml verdünnt werden.

Eine Verdünnung von Granocyte 34 Millionen IE/ml auf eine Endkonzentration unter 0,32 Millionen IE/ml (2,5 µg/ml) wird nicht empfohlen. Eine Durchstechflasche mit rekonstituiertem Granocyte 34 Millionen IE/ml soll nicht in mehr als 100 ml verdünnt werden.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Chugai Pharma Marketing Ltd.
Zweigniederlassung Deutschland
Lyoner Straße 15
60528 Frankfurt am Main
Telefon: 069/663 000-0
Telefax: 069/663 000-50

8. ZULASSUNGSNUMMERN

GRANOCYTE® 13 Millionen IE/ml:
32083.01.00

GRANOCYTE® 34 Millionen IE/ml:
28512.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

GRANOCYTE® 13 Millionen IE/ml:
05.01.1995/28.07.2003

GRANOCYTE® 34 Millionen IE/ml:
01.10.1993/28.07.2003

10. STAND DER INFORMATIONEN

Mai 2009

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

8.11 Schedule for Necessary Examinations

Time **Examination**	**Before treatment**	**Before every cycle**	**28 days after last chemotherapy**	**6 weeks after last radiotherapy**	**Follow-up (every 3 months for 2 ys, every 6 mths. for 3 ys.)**
Demographic Data	***X***				
Criteria for inclusion/ exclusion	***X***				
Signed Content Form	***X***				
Registration/Randomisation	***X***				
Medical history	***X***	***X***	***X***	***X***	***X***
Clinical exam	***X***	***X***	***X***	***X***	***X***
Weight, Hight	***X***	***X***	***X***	***X***	***X***
Concomittent medication	***X***	***X***	***X***	***X***	***X***
Concomittent diseases	***X***	***X***	***X***	***X***	***X***
Status of activity (ECOG)	***X***	***X***	***X***	***X***	***X***
EORTC QLQ-C30 + BR23 Quality of Life-questionn.	***X***	Before cycle 4	***X***	***X***	***X***
X-ray of the lung, bone scan, sonography of liver	***X***				If needed
Peripheral Blood Sampling (MRD Surveillance)	***X***		***X***		in case of disease recurrence
Translational research within the Altto-Trial (in case of participation)			***X***		Week 13 and month 18 after beginning of altto-trial and in case of disease recurrence
White blood count and Differential blood count	***X***	As indicated, appr. 1 – 2/week	***X***		If needed
Creatine	***X***	***X***	***X***		If needed
Sodium, Potassium	***X***	***X***	***X***		If needed
Bilirubin, GOT, GPT, γGT, AP	***X***	***X***	***X***		If needed
Albumine, Protein	***X***		***X***		
Pregnancy test (premenopausal)	***X***		***X***		
INR, PTT	***X***		***X***		
EKG, LVEF	***X***		***X***		2 ys after end of chemotherapy
Toxicity (NCI)		***X***	***X***	***X***	***X***
Status of survival/ recurrence			***X***	***X***	***X***
Mammography	***X***				Each 6/12 month Accord. to guidelines

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

9 References

1. Dixon JR, Jr. The International Conference on Harmonization Good Clinical Practice guideline. *Qual.Assur.* 1998;6:65-74.

2. Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin.Oncol.* 1998;16:994-9.

3. Davidson, N., O'Neill, A., Vukov, A., Osborne, C. K., Martino, S., White, D., and Abeloff, M. Chemohormonal therapy in premenopausal node-positive, receptor-positive, breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Intergroup trial (E5188,INT-0101). Proc Am Soc Clin Oncol 22. 2003.

Ref Type: Abstract

4. Sauer R, Schulz KD, Hellriegel KP. [Radiation therapy after mastectomy--interdisciplinary consensus puts and end to a controversy. German Society of Senology]. *Strahlenther.Onkol.* 2001;177:1-9.

5. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J.Clin.Oncol.* 2004;22:4639-47.

6. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J.Clin.Oncol.* 2001;19:1539-69.

7. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer Incidence and Mortality in the European Union: Cancer Registry Data and Estimates of National Incidence for 1990. *European Journal of Cancer* 1997;33:1075-107.

8. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J.Clin Oncol.* 1998;16:93-100.

9. Bottcher HD. Zur Strahlentherapie bei Mamma-Karzinom (Radiation therapy in breast carcinoma). *Zentralbl.Gynakol.* 1991;113:1147-61.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

10. Blichert TM, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl.Cancer Inst.Monogr.* 1992;11:19-25.

11. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N.Engl.J Med* 1989;320:822-8.

12. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N.Engl.J Med* 1995;332:907-11.

13. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother.Oncol.* 1989;14:177-84.

14. van-Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl.Cancer Inst.Monogr.* 1992;15-8.

15. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, Del-Vecchio M et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur.J Cancer* 1995;31A:1574-9.

16. Meijer-van-Gelder ME, Look MP, Bolt d, V, Peters HA, Klijn JG, Foekens JA. Breast-conserving therapy: proteases as risk factors in relation to survival after local relapse. *J.Clin.Oncol.* 1999;17:1449-57.

17. Osborne MP, Ormiston N, Harmer CL, McKinna JA, Baker J, Greening WP. Breast conservation in the treatment of early breast cancer. A 20-year follow-up. *Cancer* 1984;53:349-55.

18. Veronesi U, Marubini E, Del-Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl.Cancer Inst.* 1995;87:19-27.

19. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2003;21:3357-65.

20. Goldhirsch A, Wood W, Gelber R, Coates A, Thurlimann B, Senn HJ et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann.Oncol.* 2007;18:1133-44.

21. Arnesson LG, Smeds S, Fagerberg G. Recurrence-free survival in patients with small breast cancer. An analysis of cancers 10 mm or less detected clinically and by screening. *Eur.J Surg.* 1994;160:271-6.

22. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N.Engl.J Med* 1976;294:405-10.

23. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up [see comments]. *N.Engl.J Med* 1995;332:901-6.

24. Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, Glick JH, Gelber RD. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 1995;87:1441-5.

25. Lenaz L, Page JA. Cardiotoxicity of adriamycin and related anthracyclines. *Cancer Treat.Rev.* 1976;3:111-20.

26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Analysis overview results. 21-9-2000. Oxford, Fifth Meeting of the Early Breast Trialists' Collaborative Group.

Ref Type: Conference Proceeding

27. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KL, Norris B, Shepherd LE, Abu ZH et al. Randomized Trial of Intensive Cyclophosphamide, Epirubicin and Fluorouracil Chemotherapy Compared with Cyclophosphamide, Methothrexat and Fluorouracil in Premenopausal Women With Node-Positive Breast Cancer. *J Clin.Oncol.* 1998;16:2651-8.

28. EBCTCG. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352:930-42.

29. Coombes RC, Bliss JM, Wils J, Morvan F, Espie M, Amadori D et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *J.Clin Oncol.* 1996;14:35-45.

30. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J.Clin Oncol.* 1990;8:1483-96.

31. Bonneterre, J., Roche, H., Kerbrat, P., Bremond, A., Fumoleau, P., Namer, M., Goudier, M. J., Schraub, S., Fargeot, P., and Charpelle-Margillac, I. French Adjuvant Study Group 05 trial (FEC 50 vs FEC 100): 10-year update of benefit/risk ratio after adjuvant chemotherapy (CT) in node-positive (N+), early breast cancer (EBC) patients (pts). Proc ASCO 22, 24. 2003.

Ref Type: Abstract

32. Bonneterre J, Roche H, Kerbrat P, Fumoleau P, Goudier MJ, Fargeot P et al. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group. *J.Clin.Oncol.* 2004;22:3070-9.

33. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J.Clin Oncol.* 1997;15:1858-69.

34. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J.Clin Oncol.* 1999;17:3374-88.

35. Henderson, C. I., Berry, D., Demetri, G., and et al. Improved disease free and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from the escalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive cancer. Proc Am Soc Clin Oncol (17), 101 A. 1998.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Ref Type: Abstract

36. Cersosimo RJ, Hong WK. Epirubicin: a review of the pharmacology, clinical activity, and adverse effects of an adriamycin analogue. *J Clin.Oncol.* 1986;4:425-39.

37. Lopez M, Papaldo P, Di-Lauro L, Vici P, Carpano S, Conti EM. 5-Fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide (FAC) vs. 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) in metastatic breast cancer. *Oncology* 1989;46:1-5.

38. Vermorken JB, Bokkel Huinink WW, Mandjes IA, Postma TJ, Huizing MT, Heimans JJ et al. High-dose paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced breast cancer refractory to anthracycline therapy: a European Cancer Center trial. *Semin.Oncol* 1995;22:16-22.

39. van Oosterom AT, Schrijvers D, Schriivers D. Docetaxel (Taxotere), a review of preclinical and clinical experience. Part II: Clinical experience. *Anticancer Drugs* 1995;6:356-68.

40. Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, Van Belle S, Vorobiof D et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. The 303 Study Group. *J.Clin Oncol* 1999;17:2341-54.

41. Nabholtz, J. M., Falkson, G., and Campos, D. A phase III trial comparing adriamycin and docetaxel to adriamycin and cyclophosphamide as fist line chemotherapy for metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 18. 1999.

Ref Type: Abstract

42. Nabholtz JM, North S, Smylie M, Mackey J, Au HJ, Au R et al. Docetaxel (Taxotere) in combination with anthracyclines in the treatment of breast cancer. *Semin.Oncol* 2000;27:11-8.

43. Nabholtz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J.Clin Oncol* 1999;17:1413-24.

44. Bonneterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bougnoux P, et al. 6 Cycles of Epirubicin/Docetaxel (ET) Versus 6 Cycles of 5FU Epirubici/Cyclophosphamide (FEC) as First Line Metastatic Breast

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Cancer (MBC) Treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20.

45. Nabholtz, J. M., Paterson, A., Dirix, L., Dewar, J., Chap, L., Chan, S., and et al. A Phase III Randomized Trial Comparing Docetaxel, Doxorubicin and Cyclophphosphamide to FAC as First Line Chemotherapy for Patients with Metastatic Breast Cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 20. 2001.

Ref Type: Abstract

46. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:976-83.

47. Mamounas E.P., Bryant, J., Lembersky, C., Fisher, B., Atkins, J. N., Fehrenbacher, L., Raich, P. C., Yother, G., Soran, A., and Wolmark, N. Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. Proc ASCO 22, 4. 2003.

Ref Type: Abstract

48. Nabholtz, J. M., Pienkowsky, T., Mackey, J., Pawlicky, M., Guastalla, J., Vogel, C., Weaver, C., Walley, B, Martin, M., Chap, L., Tomiak, E. M., Juhos, E., Guevin, R., Howell, A., Hainsworth, J., Fornander, T., Blitz, S., Gazel, S., Loret, C., and Riva, A. Phase III Trial comparing TAC (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide) with FAC (5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer patients: interim analysis of the BCIRG 001 Study. Proc Am Soc Clin Oncol . 2002.

Ref Type: Abstract

49. Martin M., Pienkowski T., Mackey J., Pawlicki M., Guastalla J.P., Weaver C.H., Tomiak E., Al-Tweigeri T., Chap L., Juhos E., Guevin R., Howell A., Fornander T., Hainsworth T., Coleman R., Vinholes J., Modiano M., Pinter T., Hugh J., Nabholtz J.M., Loret C., Rupin M., Blitz S., Riva A., and Vogel, C. L. TAC Improves DFS and OS Over FAC in Node Positive Early Breast Cancer Patients, BCIRG001: 55 Months Follow-up. Breast Cancer Res.Treat. 67((Suppl) 1). 2003.

Ref Type: Abstract

50. Roche, H., Fumoleau, P., Spielmann M., Canon, J. L., Delozier, T., Kerbrat, P., Serin, D., Lortholary, A., de Ghislain, C., Viens, P., Bergerat, J. P., Geneve, J., Martin, A. L., and Asselain, B. Five years analysis of the

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 68((Suppl) 1). 2004.
Ref Type: Abstract

51. Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006;106:2337-44.

52. Lohrisch C, Di Leo A, Piccart MJ. Optimal Adjuvant Cytotoxic Therapy for Breast Cancer. In: Wood WC, Henderson CI, Piccart MJ. Adjuvant Therapy for Breast Cancer. ASCO, 2001:61-70.

53. Davidson, N. The use of anthracyclines and taxanes for adjuvant therapy of breast cancer. The Breast 10(1). 2001.
Ref Type: Abstract

54. Tripathy D. Overview: gemcitabine as single-agent therapy for advanced breast cancer. *Clin.Breast Cancer* 2002;3 Suppl 1:8-11.

55. Heinemann V. Role of gemcitabine in the treatment of advanced and metastatic breast cancer. *Oncology* 2003;64:191-206.

56. Zielinski CC. Gemcitabine/anthracycline combinations in metastatic breast cancer. *Clin.Breast Cancer* 2002;3 Suppl 1:30-3.

57. Yardley DA. Gemcitabine and taxanes as a new standard of care in breast cancer. *Clin.Breast Cancer* 2004;4 Suppl 3:S107-S112.

58. Laufman LR, Spiridonidis CH, Pritchard J, Roach R, Zangmeister J, Larrimer N et al. Monthly docetaxel and weekly gemcitabine in metastatic breast cancer: a phase II trial. *Ann.Oncol.* 2001;12:1259-64.

59. Vici P, Belli F, Di Lauro L, Amodio A, Conti F, Foggi P et al. Docetaxel in patients with anthracycline-resistant advanced breast cancer. *Oncology* 2001;60:60-5.

60. Fountzilas G, Nicolaides C, Bafaloukos D, Kalogera-Fountzila A, Kalofonos H, Samelis G et al. Docetaxel and gemcitabine in anthracycline-resistant advanced breast cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest* 2000;18:503-9.

61. Schneeweiss A, Huober J, Sinn HP, von Fournier D, Rudlowski C, Beldermann F et al. Gemcitabine, epirubicin and docetaxel as primary systemic therapy in patients with early breast cancer: results of a

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

multicentre phase I/II study. *Eur.J.Cancer* 2004;40:2432-8.

62. Mavroudis D, Malamos N, Alexopoulos A, Kourousis C, Agelaki S, Sarra E et al. Salvage chemotherapy in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer patients with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. Greek Breast Cancer Cooperative Group. *Ann.Oncol.* 1999;10:211-5.

63. Alexopoulos A, Tryfonopoulos D, Karamouzis MV, Gerasimidis G, Karydas I, Kandilis K et al. Evidence for in vivo synergism between docetaxel and gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *Ann.Oncol.* 2004;15:95-9.

64. Brandi M, Vici P, Lopez M, Valerio MR, Giotta F, Gebbia N et al. Novel association with gemcitabine and docetaxel as salvage chemotherapy in metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines: results of a multicenter phase II study. *Semin.Oncol.* 2004;31:13-9.

65. Murad AM, Guimaraes RC, Aragao BC, Scalabrini-Neto AO, Rodrigues VH, Garcia R. Phase II trial of the use of paclitaxel and gemcitabine as a salvage treatment in metastatic breast cancer. *Am.J.Clin.Oncol.* 2001;24:264-8.

66. Delfino C, Caccia G, Gonzales LR, Mickiewicz E, Rodger J, Balbiani L et al. Gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy for patients with advanced breast cancer. *Oncology* 2004;66:18-23.

67. Genot, J. Y. and Tubiana-Hulin, M. Gemcitabine and paclitaxel in metastatic breast cancer: a phase II study in the first line setting. Proc ASCO . 2002.

Ref Type: Abstract

68. Palmeri, S., Vaglica, M., Accurso, V., and Gebbia, V. Weekly docetaxel (doc)+ gemcitabine (gem) as first line therapy for advanced breast cancer (ABC): a multicenter phase II study. Proc ASCO . 2002.

Ref Type: Abstract

69. Colomer R, Llombart A, Lluch A, Ojeda B, Barnadas A, Caranana V et al. Paclitaxel/gemcitabine administered every two weeks in advanced breast cancer: preliminary results of a phase II trial. *Semin.Oncol.* 2000;27:20-4.

70. Sanchez-Rovira P, Jaen A, Gonzalez E, Porras I, Duenas R, Medina B et al. Biweekly gemcitabine, doxorubicin, and paclitaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer. Final results from a phase II trial.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Oncology (Huntingt) 2001;15:44-7.

71. Kornek GV, Haider K, Kwasny W, Raderer M, Schull B, Payrits T et al. Treatment of advanced breast cancer with docetaxel and gemcitabine with and without human granulocyte colony-stimulating factor. *Clin.Cancer Res* 2002;8:1051-6.

72. Pelegri A, Calvo L, Mayordomo JI, Florian J, Vazquez S, Arcusa A et al. Gemcitabine plus docetaxel administered every other week as first-line treatment of metastatic breast cancer: preliminary results from a phase II trial. *Semin.Oncol.* 2004;31:20-4.

73. Llombart, A., Lluch, A., Ojeda, B., Barnadas, A., Caranana, V., and Fernandez, Y. Paclitaxel and Gemcitabine Administered Every Two Weeks in Advanced Breast Cancer. Proc ASCO . 2000.

Ref Type: Abstract

74. O'Shaughnessy, J., Nag, S., Calderillo-Ruiz, G., Jordaan, J., Llombart, A., Pluzanska, A., Pawlicki M., Reyes, M., Sekhon, J., and Albain, K. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): Interim results of a global phase III study. Proc ASCO . 2003.

Ref Type: Abstract

75. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later [see comments]. *J Clin.Oncol.* 1995;13:513-29.

76. Pritchard KI. Endocrine therapy of advanced disease: analysis and implications of the existing data. *Clin.Cancer Res.* 2003;9:460S-7S.

77. Cuzick J. The ATAC (`Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) trial in postmenopausal women with early breast cancer - Updated efficacy results based on a median follow-up of 47 months. The Breast 12(Suppl. 1), 47. 2003.

Ref Type: Abstract

78. Howell A. ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) completed treatment analysis: Anastrozole demonstrates superior efficacy and tolerability compared with tamoxifen. Breast Cancer Res Treat. Suppl 1. 2004.

Ref Type: Abstract

79. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-9.

80. Wood WC. Who Doesn't Need Systemic Adjuvant Therapy, and What is Optimal Endocrine Therapy. In: Wood WC. Adjuvant Therapy for Breast Cancer. ASCO, 2001:49-51.

81. Davidson, N., O'Neill, A., Vukov, A., Osborne, C. K., Martino, S., White, D., and Abeloff, M. Effect of Chemohormonal Therapy in Premenopausal, Node (+), Receptor (+) Breast Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Intergroup Trial (E5188, INT-0101). Proc Am Soc Clin Oncol 18(67a). 1999.
Ref Type: Abstract

82. Rutquist, L. Zoladex® and Tamoxifen as Adjuvant Therapy in Premenopausal Breast Cancer: A Randomised Trial by the Cancer Research Campaign (C. R. C.) Breast Cancer Trials Group, the Stockholm Breast Cancer Study Group, The South-East Sweden Breast Cancer Group & the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia (G. I. V. I. O). Proc Am Soc Clin Oncol 18(67a). 1999.
Ref Type: Abstract

83. Davidson, N. NIH Consensus Development Conference on Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Bethesda, National Institue of Health , 63-66. 2000.
Ref Type: Abstract

84. Jonat, W. Zoladex (goserelin) vs. CMF as adjuvant therapy in Pre-/perimenopausal early (node positive) breast cancer: Preliminary efficacy - QOL, and BMD results form the ZEBRA study. Breast Cancer Res Treat 64(13). 2000.
Ref Type: Abstract

85. Henderson CI. Endocrine Therapy, Chemotherapy, or Both as Adjuvant Systemic Treatment of Patients with Early Breast Cancer. In: Wood WC. Adjuvant Therapy for Breast Cancer. ASCO, 2001.

86. Cross M, Dexter TM. Growth factors in development, transformation, and tumorigenesis. *Cell* 1991;64:271-80.

87. Popescu NC, King CR, Kraus MH. Localization of the human erbB-2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q12-21.32. *Genomics* 1989;4:362-6.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

88. Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim.Biophys.Acta* 1994;1198:165-84.

89. Lemoine NR, Staddon S, Dickson C, Barnes DM, Gullick WJ. Absence of activating transmembrane mutations in the c-erbB-2 proto-oncogene in human breast cancer. *Oncogene* 1990;5:237-9.

90. Pauletti G, Godolphin W, Press MF, Slamon DJ. Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene* 1996;13:63-72.

91. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12.

92. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.

93. Bargmann CI, Hung MC, Weinberg RA. Multiple independent activations of the neu oncogene by a point mutation altering the transmembrane domain of p185. *Cell* 1986;45:649-57.

94. Bargmann CI, Weinberg RA. Oncogenic activation of the neu-encoded receptor protein by point mutation and deletion. *EMBO J.* 1988;7:2043-52.

95. Di Fiore PP, Pierce JH, Kraus MH, Segatto O, King CR, Aaronson SA. erbB-2 is a potent oncogene when overexpressed in NIH/3T3 cells. *Science* 1987;237:178-82.

96. Hudziak RM, Schlessinger J, Ullrich A. Increased expression of the putative growth factor receptor p185HER2 causes transformation and tumorigenesis of NIH 3T3 cells. *Proc Natl.Acad Sci U.S.A* 1987;84:7159-63.

97. Chazin VR, Kaleko M, Miller AD, Slamon DJ. Transformation mediated by the human HER-2 gene independent of the epidermal growth factor receptor. *Oncogene* 1992;7:1859-66.

98. Muller WJ, Sinn E, Pattengale PK, Wallace R, Leder P. Single-step induction of mammary adenocarcinoma in transgenic mice bearing the activated c-neu oncogene. *Cell* 1988;54:105-15.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

99. Guy CT, Webster MA, Schaller M, Parsons TJ, Cardiff RD, Muller WJ. Expression of the neu protooncogene in the mammary epithelium of transgenic mice induces metastatic disease. *Proc Natl.Acad Sci U.S.A* 1992;89:10578-82.

100. Drebin JA, Link VC, Greene MI. Monoclonal antibodies reactive with distinct domains of the neu oncogene-encoded p185 molecule exert synergistic anti-tumor effects in vivo. *Oncogene* 1988;2:273-7.

101. Drebin JA, Link VC, Greene MI. Monoclonal antibodies specific for the neu oncogene product directly mediate anti-tumor effects in vivo. *Oncogene* 1988;2:387-94.

102. Fendly BM, Winget M, Hudziak RM, Lipari MT, Napier MA, Ullrich A. Characterization of murine monoclonal antibodies reactive to either the human epidermal growth factor receptor or HER2/neu gene product. *Cancer Res* 1990;50:1550-8.

103. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save SJ, Anbazhagan R et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group [see comments]. *J.Clin.Oncol.* 1992;10:1049-56.

104. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J.Clin.Oncol.* 1997;15:2894-904.

105. Revillion F, Bonneterre J, Peyrat JP. ERBB2 oncogene in human breast cancer and its clinical significance. *Eur.J.Cancer* 1998;34:791-808.

106. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells* 1998;16:413-28.

107. Baselga J, Seidman AD, Rosen PP, Norton L. HER2 overexpression and paclitaxel sensitivity in breast cancer: therapeutic implications. *Oncology Huntingt* 1997;11:43-8.

108. Benz CC, Scott GK, Sarup JC, Johnson RM, Tripathy D, Coronado E et al. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. *Breast Cancer Res Treat.* 1993;24:85-95.

109. Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, De Laurentiis M, Lauria R, Morabito

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

A et al. c-erb B2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastases. *J.Clin.Oncol.* 1996;14:2702-8.

110. Giai M, Roagna R, Ponzone R, De Bortoli M, Dati C, Sismondi P. Prognostic and predictive relevance of c-erbB-2 and ras expression in node positive and negative breast cancer. *Anticancer Res* 1994;14:1441-50.

111. Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer [see comments] [published erratum appears in N Engl J Med 1994 Jul 21;331(3):211]. *N.Engl.J.Med.* 1994;330:1260-6.

112. Newby JC, Johnston SR, Smith IE, Dowsett M. Expression of epidermal growth factor receptor and c-erbB2 during the development of tamoxifen resistance in human breast cancer. *Clin.Cancer Res* 1997;3:1643-51.

113. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan CE, Hyams D et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer [see comments]. *J.Natl.Cancer Inst.* 1998;90:1361-70.

114. Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer [see comments]. *J.Natl.Cancer Inst.* 1998;90:1346-60.

115. Yu D, Liu B, Tan M, Li J, Wang SS, Hung MC. Overexpression of c-erbB-2/neu in breast cancer cells confers increased resistance to Taxol via mdr-1-independent mechanisms. *Oncogene* 1996;13:1359-65.

116. Lewis GD, Figari I, Fendly B, Wong WL, Carter P, Gorman C et al. Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER2 monoclonal antibodies. *Cancer Immunol.Immunother.* 1993;37:255-63.

117. Shepard HM, Lewis GD, Sarup JC, Fendly BM, Maneval D, Mordenti J et al. Monoclonal antibody therapy of human cancer: taking the HER2 protooncogene to the clinic. *J.Clin.Immunol.* 1991;11:117-27.

118. Carter P, Presta L, Gorman CM, Ridgway JB, Henner D, Wong WL et al. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl.Acad Sci U.S.A* 1992;89:4285-9.

119. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J.Clin.Oncol.* 1999;17:2639-48.

120. Liebermann, G., Burchmore, M. J., Ferhenbacher, L., and Cobleigh, M. A. Health-related quality of life of patients with HER2-overexpressing, metastatic breast cancer treated with Herceptin (tratuzumab) as single agent. Proc Am Soc Clin Oncol 18, 417. 1999.
Ref Type: Abstract

121. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al. First-line, single-agent Herceptin (tratuzumab) in metastatic breast cancer: a priliminary report. *Eur.J.Cancer* 2001;37:S25-S29.

122. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N.Engl.J.Med.* 2001;344:783-92.

123. Mass, R., Press, M. F., Anderson, S., and Slamon, D. J. Improved survival benefit from Herceptin (trastuzumab) and chemotherapy in patients selected by fluorescence in situ hybridization. Breast Cancer Res Treat. 65(1). 2001.
Ref Type: Abstract

124. Fyfe, G., Mass, R., and Slamon, D. J. Survival benefit of Herceptin (trastuzumab) and chemotherapy in older (age>60) patients. Breast Cancer Res Treat. 65(1). 2001.
Ref Type: Abstract

125. Earp HS, Dawson TL, Li X, Yu H. Heterodimerization and functional interaction between EGF receptor family members: a new signaling paradigm with implications for breast cancer research. *Breast Cancer Res.Treat.* 1995;35:115-32.

126. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2006;355:2733-43.

127. Mayer EL, Lin NU, Burstein HJ. Novel approaches to advanced breast cancer: bevacizumab and lapatinib. *J.Natl.Compr.Canc.Netw.* 2007;5:314-23.

128. Halsted WS. The results of radical operation for the cure of carcinoma of

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

the breast. *Ann.Surg.* 1907;46:1-19.

129. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. *J.Natl.Cancer Inst.* 1995;87:1669-73.

130. Moore MP, Kinne DW. The surgical management of primary invasive breast cancer. *CA Cancer J.Clin* 1995;45:279-88.

131. Henderson IC, Canellos GP. Cancer of the breast: the past decade (first of two parts). *N.Engl.J Med* 1980;302:17-30.

132. Pierce LJ, Glatstein E. Postmastectomy radiotherapy in the management of operable breast cancer. *Cancer 1994* 1994;74:477-855.

133. Prosnitz LR, Marks LB. Postmastectomy radiotherapy. *J Clin.Oncol.* 1994;12:1525.

134. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N.Engl.J.Med.* 1997;337:949-55.

135. Easson EC. Postoperative radiotherapy in breast cancer. In: Forrest AP, Kunkler PB. Evolution of Postoperative radiotherapy. Edinburgh: Livingstone, 1968:118-27.

136. Fisher B, Slack NH, Cavanaugh P, et al. Postoperative Radiotherapy in the treatment of breast cancer. Reults of the NSABP clinical trial. *Ann.Surg.* 1970;172:711-30.

137. Wallgren A, Arner O, Bergstrom J, Blomstedt B, Granberg PO, Raf L et al. Radiation therapy in operable breast cancer: results from the Stockholm trial on adjuvant radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1986;12:533-7.

138. Host H, Brennhovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer--long-term results from the Oslo study. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1986;12:727-32.

139. Bedwinek J. Adjuvant irradiation for early breast cancer. An on-going controversy. *Cancer* 1984;53:729-39.

140. Griem KL, Henderson IC, Gelman R, Ascoli D, Silver B, Recht A et al. The 5-Year Results of a Randomized Trial of Adjuvant Radiation Therapy After Chemotherapy in Breast Cancer Patients Treated With Mastectomy.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

J.Clin.Oncol. 1987;5:1546-55.

141. Muss HB. Adjuvant irradiation following mastectomy: where are we? *J.Clin.Oncol.* 1987;5:1500-1.

142. Janni W, Dimpfl T, Braun S, Knobbe A, Peschers U, Rjosk D et al. Radiotherapy of the chest wall following mastectomy for early-stage breast cancer: impact on local recurrence and overall survival. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2000;48:967-75.

143. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J.Clin Oncol.* 2001;19:1539-69.

144. DeVita VTJ. Breast cancer therapy: exercising all our options. *N Eng J Med* 1989;320:527-9.

145. Rosner D, Lane WW. Predicting recurrence in axillary-node negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res.Treat.* 1993;25:127-39.

146. Braun S, Pantel K, Muller P, Janni W, Hepp F, Kentenich CR et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl.J Med* 2000;342:525-33.

147. Cote RJ, Rosen PP, Lesser ML, Old LJ, Osborne MP. Prediction of early relapse in patients with operable breast cancer by detection of occult bone marrow micrometastases. *J.Clin.Oncol.* 1991;9:1749-56.

148. Diel IJ, Kaufmann M, Costa SD, Holle R, von Minckwitz G, Solomayer EF et al. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. *J.Natl.Cancer Inst.* 1996;88:1652-8.

149. Gebauer G, Fehm T, Merkle E, Beck EP, Lang N, Jager W. Epithelial cells in bone marrow of breast cancer patients at time of primary surgery: clinical outcome during long-term follow-up. *J.Clin.Oncol.* 2001;19:3669-74.

150. Gerber B, Krause A, Muller H, Richter D, Reimer T, Makovitzky J et al. Simultaneous immunohistochemical detection of tumor cells in lymph nodes and bone marrow aspirates in breast cancer and its correlation with other prognostic factors. *J.Clin Oncol* 2001;19:960-71.

151. Harbeck N, Untch M, Pache L, Eiermann W. Tumour cell detection in the bone marrow of breast cancer patients at primary therapy: results of a 3-

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

year median follow-up. *Br.J.Cancer* 1994;69:566-71.

152. Landys K, Persson S, Kovarik J, Hultborn R, Holmberg E. Prognostic value of bone marrow biopsy in operable breast cancer patients at the time of initial diagnosis: Results of a 20-year median follow-up. *Breast Cancer Res.Treat.* 1998;49:27-33.

153. Mansi JL, Gogas H, Bliss JM, Gazet JC, Berger U, Coombes RC. Outcome of primary-breast-cancer patients with micrometastases: a long-term follow-up study. *Lancet* 1999;354:197-202.

154. Harbeck N, Kates RE, Gauger K, Willems A, Kiechle M, Magdolen V et al. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-I: novel tumor-derived factors with a high prognostic and predictive impact in breast cancer. *Thromb.Haemost.* 2004;91:450-6.

155. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H, Jr., Kemeny NE, Jessup JM et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J.Natl.Cancer Inst.* 1996;88:1456-66.

156. Beiske K, Myklebust AT, Aamdal S, Langholm R, Jakobsen E, Fodstad O. Detection of bone marrow metastases in small cell lung cancer patients. Comparison of immunologic and morphologic methods. *Am.J.Pathol.* 1992;141:531-8.

157. Ellis G, Ferguson M, Yamanaka E, Livingston RB, Gown AM. Monoclonal antibodies for detection of occult carcinoma cells in bone marrow of breast cancer patients. *Cancer* 1989;63:2509-14.

158. Funke I, Fries S, Rolle M, Heiss MM, Untch M, Bohmert H et al. Comparative analyses of bone marrow micrometastases in breast and gastric cancer. *Int.J.Cancer* 1996;65:755-61.

159. Braun S, Pantel K. Micrometastatic bone marrow involvement: detection and prognostic significance. *Med Oncol.* 1999;16:154-65.

160. Braun S, Pantel K. Biological characteristics of micrometastatic carcinoma cells in bone marrow. *Curr.Top.Microbiol.Immunol.* 1996;213:163-77.

161. Braun S, Pantel K. Prognostic significance of micrometastatic bone marrow involvement. *Breast Cancer Res.Treat.* 1998;52:201-16.

162. Braun S, Muller M, Hepp F, Schlimok G, Riethmuller G, Pantel K. Re: Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery:

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

prognostic value in comparison with nodal status. *J Natl.Cancer Inst.* 1998;90:1099-101.

163. Braun S, Hepp F, Kentenich CR, Janni W, Pantel K, Riethmuller G et al. Monoclonal antibody therapy with edrecolomab in breast cancer patients: monitoring of elimination of disseminated cytokeratin-positive tumor cells in bone marrow. *Clin.Cancer Res.* 1999;5:3999-4004.

164. Braun S, Kentenich C, Janni W, Hepp F, de Waal J, Willgeroth F et al. Lack of effect of adjuvant chemotherapy on the elimination of single dormant tumor cells in bone marrow of high-risk breast cancer patients. *J Clin.Oncol.* 2000;18:80-6.

165. Cote RJ, Beattie EJ, Chaiwun B, Shi SR, Harvey J, Chen SC et al. Detection of occult bone marrow micrometastases in patients with operable lung carcinoma. *Ann.Surg.* 1995;222:415-23.

166. Dearnaley DP, Sloane JP, Ormerod MG, Steele K, Coombes RC, Clink HM et al. Increased detection of mammary carcinoma cells in marrow smears using antisera to epithelial membrane antigen. *Br.J.Cancer* 1981;44:85-90.

167. Janni W, Gastroph S, Hepp F, Kentenich C, Rjosk D, Schindlbeck C et al. Incidence and prognostic significance of an increased number of tumor cells in bone marrow of patients with first recurrence of breast cancer. *Cancer* 2000;88:2252-9.

168. Mansi JL, Easton D, Berger U, Gazet JC, Ford HT, Dearnaley D et al. Bone marrow micrometastases in primary breast cancer: prognostic significance after 6 years' follow-up. *Eur.J.Cancer* 1991;27:1552-5.

169. Myklebust AT, Pharo A, Fodstad O. Effective removal of SCLC cells from human bone marrow. Use of four monoclonal antibodies and immunomagnetic beads. *Br.J.Cancer* 1993;67:1331-6.

170. Osborne MP, Rosen PP. Detection and management of bone marrow micrometastases in breast cancer. *Oncology Huntingt* 1994;8:25-31.

171. Pantel K, Izbicki J, Passlick B, Angstwurm M, Haussinger K, Thetter O et al. Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small-cell lung cancer without overt metastases. *Lancet* 1996;347:649-53.

172. Rye PD, Hoifodt HK, Overli GE, Fodstad O. Immunobead filtration: a novel approach for the isolation and propagation of tumor cells.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Am.J.Pathol. 1997;150:99-106.

173. Schlimok G, Funke I, Holzmann B, Gottlinger G, Schmidt G, Hauser H et al. Micrometastatic cancer cells in bone marrow: in vitro detection with anti-cytokeratin and in vivo labeling with anti-17-1A monoclonal antibodies. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1987;84:8672-6.

174. Wiedswang G, Borgen E, Karesen R, Kvalheim G, Nesland JM, Qvist H et al. Detection of isolated tumor cells in bone marrow is an independent prognostic factor in breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2003;21:3469-78.

175. Doglioni C, Dell'Orto P, Zanetti G, Iuzzolino P, Coggi G, Viale G. Cytokeratin-immunoreactive cells of human lymph nodes and spleen in normal and pathological conditions. An immunocytochemical study. *Virchows Arch.A Pathol.Anat.Histopathol.* 1990;416:479-90.

176. Pantel K, Muller V, Auer M, Nusser N, Harbeck N, Braun S. Detection and clinical implications of early systemic tumor cell dissemination in breast cancer. *Clin.Cancer Res* 2003;9:6326-34.

177. Pantel K, Brakenhoff RH. Dissecting the metastatic cascade. *Nat.Rev.Cancer* 2004;4:448-56.

178. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-73.

179. Brugger W, Buhring HJ, Grunebach F, Vogel W, Kaul S, Muller R et al. Expression of MUC-1 epitopes on normal bone marrow: implications for the detection of micrometastatic tumor cells. *J.Clin.Oncol.* 1999;17:1535-44.

180. Bostick PJ, Chatterjee S, Chi DD, Huynh KT, Giuliano AE, Cote R et al. Limitations of specific reverse-transcriptase polymerase chain reaction markers in the detection of metastases in the lymph nodes and blood of breast cancer patients. *J.Clin.Oncol.* 1998;16:2632-40.

181. Krismann M, Todt B, Schroder J, Gareis D, Muller KM, Seeber S et al. Low specificity of cytokeratin 19 reverse transcriptase-polymerase chain reaction analyses for detection of hematogenous lung cancer dissemination. *J.Clin.Oncol.* 1995;13:2769-75.

182. Ruud P, Fodstad O, Hovig E. Identification of a novel cytokeratin 19 pseudogene that may interfere with reverse transcriptase-polymerase chain reaction assays used to detect micrometastatic tumor cells.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Int.J.Cancer 1999;80:119-25.

183. Traweek ST, Liu J, Battifora H. Keratin gene expression in non-epithelial tissues. Detection with polymerase chain reaction. *Am.J.Pathol.* 1993;142:1111-8.

184. Zippelius A, Kufer P, Honold G, Kollermann MW, Oberneder R, Schlimok G et al. Limitations of reverse-transcriptase polymerase chain reaction analyses for detection of micrometastatic epithelial cancer cells in bone marrow. *J.Clin.Oncol.* 1997;15:2701-8.

185. Cote RJ, Rosen PP, Hakes TB, Sedira M, Bazinet M, Kinne DW et al. Monoclonal antibodies detect occult breast carcinoma metastases in the bone marrow of patients with early stage disease. *Am.J.Surg.Pathol.* 1988;12:333-40.

186. Pantel K, Schlimok G, Angstwurm M, Weckermann D, Schmaus W, Gath H et al. Methodological analysis of immunocytochemical screening for disseminated epithelial tumor cells in bone marrow. *J.Hematother.* 1994;3:165-73.

187. Klein CA, Schmidt KO, Schardt JA, Pantel K, Speicher MR, Riethmuller G. Comparative genomic hybridization, loss of heterozygosity, and DNA sequence analysis of single cells. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1999;96:4494-9.

188. Klein CA, Blankenstein TJ, Schmidt-Kittler O, Petronio M, Polzer B, Stoecklein NH et al. Genetic heterogeneity of single disseminated tumour cells in minimal residual cancer. *Lancet* 2002;360:683-9.

189. Mueller P, Carroll P, Bowers E, Moore D, Cher M, Presti J et al. Low frequency epithelial cells in bone marrow aspirates from prostate carcinoma patients are cytogenetically aberrant. *Cancer* 1998;83:538-46.

190. Pantel K, Felber E, Schlimok G. Detection and characterization of residual disease in breast cancer. *J.Hematother.* 1994;3:315-22.

191. Borgen E, Beiske K, Trachsel S, Nesland JM, Kvalheim G, Herstad TK et al. Immunocytochemical detection of isolated epithelial cells in bone marrow: non-specific staining and contribution by plasma cells directly reactive to alkaline phosphatase. *J.Pathol.* 1998;185:427-34.

192. Naume B, Borgen E, Nesland JM, Beiske K, Gilen E, Renolen A et al. Increased sensitivity for detection of micrometastases in bone-marrow/peripheral-blood stem-cell products from breast-cancer patients

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

by negative immunomagnetic separation. *Int.J.Cancer* 1998;78:556-60.

193. Cote, R. J., Shi, S. R., Beattie, E. J., Makarewicz, B., and Chaiwun, B. Automated detection of occult bone marrow micrometastases in patients with operable lung carcinoma. Proc.ASCO 16, 458a. 1997.
Ref Type: Abstract

194. Makarewicz, B., McDuffie, L., Shi, S. R., Catterjee, S., Yang, C., and Taylor, C. R. Immunohistochemical detection of occult micrometastases using an automated intelligent microscopy system. Proc Am Assoc Cancer 38, 269. 1997.
Ref Type: Abstract

195. Osborne MP, Wong GY, Asina S, Old LJ, Cote RJ, Rosen PP. Sensitivity of immunocytochemical detection of breast cancer cells in human bone marrow. *Cancer Res.* 1991;51:2706-9.

196. Martin VM, Siewert C, Scharl A, Harms T, Heinze R, Ohl S et al. Immunomagnetic enrichment of disseminated epithelial tumor cells from peripheral blood by MACS. *Exp.Hematol.* 1998;26:252-64.

197. Naume B, Borgen E, Beiske K, Herstad TK, Ravnas G, Renolen A et al. Immunomagnetic techniques for the enrichment and detection of isolated breast carcinoma cells in bone marrow and peripheral blood. *J.Hematother.* 1997;6:103-14.

198. Naume B, Borgen E, Nesland JM, Beiske K, Gilen E, Renolen A et al. Increased sensitivity for detection of micrometastases in bone-marrow/peripheral-blood stem-cell products from breast-cancer patients by negative immunomagnetic separation. *Int.J.Cancer* 1998;78:556-60.

199. Racila E, Euhus D, Weiss AJ, Rao C, McConnell J, Terstappen LW et al. Detection and characterization of carcinoma cells in the blood. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1998;95:4589-94.

200. Otte, M., Deppert, K., Ebel, S., Hosch, S., Jänicke, F., Izbicki, J., and Pantel, K. Immunomagnetic Enrichment of Disseminated Tumor Cells from Bone Marrow of Carcinoma Patients. Proc Am Assoc Cancer 41, 390. 2000.
Ref Type: Abstract

201. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res.* 1989;49:4682-9.

202. Gribben JG, Freedman AS, Neuberg D, Roy DC, Blake KW, Woo SD et

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

al. Immunologic purging of marrow assessed by PCR before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 1991;325:1525-33.

203. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N.Engl.J.Med.* 1993;329:1318-27.

204. Hayashi N, Arakawa H, Nagase H, Yanagisawa A, Kato Y, Ohta H et al. Genetic diagnosis identifies occult lymph node metastases undetectable by the histopathological method. *Cancer Res.* 1994;54:3853-6.

205. Riethmuller G, Schneider GE, Schlimok G, Schmiegel W, Raab R, Hoffken K et al. Randomised trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma. German Cancer Aid 17-1A Study Group. *Lancet* 1994;343:1177-83.

206. Bostick PJ, Hoon DS, Cote RJ. Detection of carcinoembryonic antigen messenger RNA in lymph nodes from patients with colorectal cancer. *N.Engl.J.Med.* 1998;339:1643-4.

207. Slade MJ, Smith BM, Sinnett HD, Cross NC, Coombes RC. Quantitative polymerase chain reaction for the detection of micrometastases in patients with breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 1999;17:870-9.

208. Gerhard M, Juhl H, Kalthoff H, Schreiber HW, Wagener C, Neumaier M. Specific detection of carcinoembryonic antigen-expressing tumor cells in bone marrow aspirates by polymerase chain reaction. *J.Clin.Oncol.* 1994;12:725-9.

209. Ciudad J, San Miguel JF, Lopez-Berges MC, Vidriales B, Valverde B, Ocqueteau M et al. Prognostic value of immunophenotypic detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *J.Clin.Oncol.* 1998;16:3774-81.

210. Jennings CD, Foon KA. Recent advances in flow cytometry: application to the diagnosis of hematologic malignancy. *Blood* 1997;90:2863-92.

211. Gross HJ, Verwer B, Houck D, Hoffman RA, Recktenwald D. Model study detecting breast cancer cells in peripheral blood mononuclear cells at frequencies as low as 10(-7). *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1995;92:537-41.

212. Molino A, Pelosi G, Turazza M, Sperotto L, Bonetti A, Nortilli R et al. Bone marrow micrometastases in 109 breast cancer patients: correlations with clinical and pathological features and prognosis. *Breast Cancer*

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Res.Treat. 1997;42:23-30.

213. Vredenburgh JJ, Silva O, Tyer C, DeSombre K, Abou GA, Cook M et al. A comparison of immunohistochemistry, two-color immunofluorescence, and flow cytometry with cell sorting for the detection of micrometastatic breast cancer in the bone marrow. *J.Hematother.* 1996;5:57-62.

214. Wingren S, Guerrieri C, Franlund B, Stal O. Loss of cytokeratins in breast cancer cells using multiparameter DNA flow cytometry is related to both cellular factors and preparation procedure. *Anal.Cell Pathol.* 1995;9:229-33.

215. Ridell B, Landys K. Incidence and histopathology of metastases of mammary carcinoma in biopsies from the posterior iliac crest. *Cancer* 1979;44:1782-8.

216. Braun S, Pantel K. Prognostic significance of micrometastatic bone marrow involvement. *Breast Cancer Res.Treat.* 1998;52:201-16.

217. Pantel K, Felber E, Schlimok G. Detection and characterization of residual disease in breast cancer. *J.Hematother.* 1994;3:315-22.

218. Braun, S., Vogl, F, Schlimok, G., Diel, I., Janni, W., Gerber, B., Gebauer, G, Coombes, R. C., Pierga, J-Y, Naume, B., and Pantel, K. Pooled analysis of prognostic impact of bone marrow micrometastases: 10 year survival 4199 breast cancer patients. Breast Cancer Res.Treat. 67((Suppl) 1). 2003.
Ref Type: Abstract

219. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N.Engl.J.Med.* 1998;339:357-63.

220. Fields KK, Elfenbein GJ, Trudeau WL, Perkins JB, Janssen WE, Moscinski LC. Clinical significance of bone marrow metastases as detected using the polymerase chain reaction in patients with breast cancer undergoing high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *J Clin.Oncol.* 1996;14:1868-76.

221. Datta YH, Adams PT, Drobyski WR, Ethier SP, Terry VH, Roth MS. Sensitive detection of occult breast cancer by the reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *J Clin.Oncol.* 1994;12:475-82.

222. Vannucchi AM, Bosi A, Glinz S, Pacini P, Linari S, Saccardi R et al. Evaluation of breast tumour cell contamination in the bone marrow and

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

leukapheresis collections by RT-PCR for cytokeratin-19 mRNA. *Br.J.Haematol.* 1998;103:610-7.

223. Courtemanche DJ, Worth AJ, Coupland RW, MacFarlane JK. Detection of micrometastases from primary breast cancer. *Can.J.Surg.* 1991;34:15-9.

224. Porro G, Menard S, Tagliabue E, Orefice S, Salvadori B, Squicciarini P et al. Monoclonal antibody detection of carcinoma cells in bone marrow biopsy specimens from breast cancer patients. *Cancer* 1988;61:2407-11.

225. Salvadori B, Squicciarini P, Rovini D, Orefice S, Andreola S, Rilke F et al. Use of monoclonal antibody MBr1 to detect micrometastases in bone marrow specimens of breast cancer patients. *Eur.J.Cancer* 1990;26:865-7.

226. Untch, M., Kahlert, S., Funke, I., Boettcher, B., Konecny, G., Nestle-Kraemling, C., and Bauernfeind, I. Detection of Cytokeratin (CK) 18 Positive Cells in the Bone Marrow (BM) of Breast Cancer Patients-No Prediction of Bad Outcome. Proc.ASCO 18, 693a. 1999.
Ref Type: Abstract

227. Mathieu MC, Friedman S, Bosq J, Caillou B, Spielmann M, Travagli JP et al. Immunohistochemical staining of bone marrow biopsies for detection of occult metastasis in breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 1990;15:21-6.

228. Singletary SE, Larry L, Tucker SL, Spitzer G. Detection of micrometastatic tumor cells in bone marrow of breast carcinoma patients. *J.Surg.Oncol.* 1991;47:32-6.

229. Funke I, Schraut W. Meta-analyses of studies on bone marrow micrometastases: an independent prognostic impact remains to be substantiated. *J.Clin.Oncol.* 1998;16:557-66.

230. Coombes RC, Berger U, Mansi J, Redding H, Powles TJ, Neville AM et al. Prognostic significance of micrometastases in bone marrow in patients with primary breast cancer. *NCI.Monogr* 1986;1:51-3.

231. Kirk SJ, Cooper GG, Hoper M, Watt PC, Roy AD, Odling-Smee W. The prognostic significance of marrow micrometastases in women with early breast cancer. *Eur.J.Surg.Oncol.* 1990;16:481-5.

232. Dearnaley DP, Ormerod MG, Sloane JP. Micrometastases in breast cancer: long-term follow-up of the first patient cohort. *Eur.J.Cancer*

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

1991;27:236-9.

233. Untch, M., Kahlert, S., and Funke, I. Detection of cytokeratin (CK) 18 positive cells in the bone marrow of breast cancer patients - no prediction of bad outcome. Proc Am Soc Clin Oncol (18), 693a. 1999.
Ref Type: Abstract

234. Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005;353:793-802.

235. Hohaus S, Pforsich M, Murea S, Abdallah A, Lin YS, Funk L et al. Immunomagnetic selection of CD34+ peripheral blood stem cells for autografting in patients with breast cancer. *Br.J.Haematol.* 1997;97:881-8.

236. Janni, W., Rack, B., Schindlbeck, C, Strobl, B., Rjosk, D., Braun, S., Sommer, H, Pantel, K., Gerber, B., and Friese, K. Association of persistence of isolated tumor cells (ITC) in bone marrow (BM) of breast cancer patients with risk for relapse. Proc.ASCO . 2004.
Ref Type: Abstract

237. Janni W, Hepp F, Rjosk D, Kentenich C, Strobl B, Schindlbeck C et al. The fate and prognostic value of occult metastatic cells in the bone marrow of patients with breast carcinoma between primary treatment and recurrence. *Cancer* 2001;92:46-53.

238. Wiedswang G, Borgen E, Karesen R, Qvist H, Janbu J, Kvalheim G et al. Isolated tumor cells in bone marrow three years after diagnosis in disease-free breast cancer patients predict unfavorable clinical outcome. *Clin.Cancer Res* 2004;10:5342-8.

239. Janni, W., Wiedswang, G, Fehm, T., Jückstock, J, Borgen, E., Rack, B., Braun, S., Sommer, H, Solomayer, E. F., Pantel, K., Nesland, J. M., Friese, K., and Naume, B. Persistence of disseminated tumor cells (DTC) in bone marrow (BM) during Follow-up predicts increased risk for relapse – Up-date of the pooled European data. Breast Cancer Res.Treat. 70(Suppl 1). 2006.
Ref Type: Abstract

240. Pantel K, Schlimok G, Braun S, Kutter D, Lindemann F, Schaller G et al. Differential expression of proliferation-associated molecules in individual micrometastatic carcinoma cells. *J.Natl.Cancer Inst.* 1993;85:1419-24.

241. Pantel K, Izbicki JR, Angstwurm M, Braun S, Passlick B, Karg O et al. Immunocytological detection of bone marrow micrometastasis in operable

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 1993;53:1027-31.

242. Pantel K, Riethmuller G. Micrometastasis detection and treatment with monoclonal antibodies. *Curr.Top.Microbiol.Immunol.* 1996;213:1-18.

243. Jain RK. Delivery of molecular medicine to solid tumors. *Science* 1996;271:1079-80.

244. Riethmuller G, Holz E, Schlimok G, Schmiegel W, Raab R, Hoffken K et al. Monoclonal antibody therapy for resected Dukes' C colorectal cancer: seven-year outcome of a multicenter randomized trial. *J.Clin.Oncol.* 1998;16:1788-94.

245. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2003;349:1793-802.

246. Rack, B., Janni, W., Schindlbeck, C, Strobl, B., Blankenstein, T, Rjosk, D., Heinrigs, M, Sommer, H, and Friese, K. Effect of zoledronate on persisting isolated tumor cells (ITC) in the bone marrow (BM) of patients without recurrence of early breast cancer. Proc.ASCO . 2004.
Ref Type: Abstract

247. Ashwort TR. A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death. *Aust Med J* 1896;14:146.

248. Sanson M. Fait remarkable de diathèse cancereuse. *Gaz.Med.de Paris* 1834;2:140.

249. Christopherson W. Cancer cells in the peripheral blood: A second look. *Acta Cytol* 1965;9:169-74.

250. Engell HC. Cancer cells in the circulating blood. *Acta Chir Scand* 1955;Supp 201.

251. Moss TJ, Sanders DG. Detection of neuroblastoma cells in blood. *J.Clin.Oncol.* 1990;8:736-40.

252. Redding WH, Coombes RC, Monaghan P, Clink HM, Imrie SF, Dearnaley DP et al. Detection of micrometastases in patients with primary breast cancer. *Lancet* 1983;2:1271-4.

253. Stahel RA, Mabry M, Skarin AT, Speak J, Bernal SD. Detection of bone marrow metastasis in small-cell lung cancer by monoclonal antibody.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

J.Clin.Oncol. 1985;3:455-61.

254. Lee MS, Chang KS, Cabanillas F, Freireich EJ, Trujillo JM, Stass SA. Detection of minimal residual cells carrying the t(14;18) by DNA sequence amplification. *Science* 1987;237:175-8.

255. Negrin RS, Blume KG. The use of the polymerase chain reaction for the detection of minimal residual malignant disease. *Blood* 1991;78:255-8.

256. McCulloch PCAML. Association between tumour angiogenesis and tumour cell shedding into effluent venous blood during breast cancer surgery. *Lancet* 1995;346:1334-5.

257. Kostler WJ, Brodowicz T, Hejna M, Wiltschke C, Zielinski CC. Detection of minimal residual disease in patients with cancer: a review of techniques, clinical implications, and emerging therapeutic consequences. *Cancer Detect.Prev.* 2000;24:376-403.

258. Pantel K, Cote RJ, Fodstad O. Detection and clinical importance of micrometastatic disease. *J Natl.Cancer Inst.* 1999;91:1113-24.

259. Allard WJ, Matera J, Miller MC, Repollet M, Connelly MC, Rao C et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clin.Cancer Res.* 2004;10:6897-904.

260. Krag DN, Ashikaga T, Moss TJ, Kusminsky RE, Feldman S, Carp NZ et al. Breast Cancer Cells in the Blood: A Pilot Study. *Breast J* 1999;5:354-8.

261. Kvalheim G, Naume B, Nesland JM. Minimal residual disease in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 1999;18:101-8.

262. Naume B, Borgen E, Beiske K, Herstad TK, Ravnas G, Renolen A et al. Immunomagnetic techniques for the enrichment and detection of isolated breast carcinoma cells in bone marrow and peripheral blood. *J Hematother.* 1997;6:103-14.

263. Racila E, Euhus D, Weiss AJ, Rao C, McConnell J, Terstappen LW et al. Detection and characterization of carcinoma cells in the blood. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1998;95:4589-94.

264. Terstappen LW, Rao C, Gross S, Weiss AJ. Peripheral blood tumor cell load reflects the clinical activity of the disease in patients with carcinoma of the breast. *Int.J Oncol.* 2000;17:573-8.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

265. Allard WJ, Matera J, Miller MC, Repollet M, Connelly MC, Rao C et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clin.Cancer Res.* 2004;10:6897-904.

266. Naume B, Borgen E, Beiske K, Herstad TK, Ravnas G, Renolen A et al. Immunomagnetic techniques for the enrichment and detection of isolated breast carcinoma cells in bone marrow and peripheral blood. *J Hematother.* 1997;6:103-14.

267. Griwatz C, Brandt B, Assmann G, Zanker KS. An immunological enrichment method for epithelial cells from peripheral blood. *J Immunol.Methods* 1995;183:251-65.

268. Martin VM, Siewert C, Scharl A, Harms T, Heinze R, Ohl S et al. Immunomagnetic enrichment of disseminated epithelial tumor cells from peripheral blood by MACS. *Exp.Hematol.* 1998;26:252-64.

269. Dragani A, Angelini A, Iacone A, D'Antonio D, Torlontano G. Comparison of five methods for concentrating progenitor cells in human marrow transplantation. *Blut* 1990;60:278-81.

270. Olofsson T, Gartner I, Olsson I. Separation of human bone marrow cells in density gradients of polyvinylpyrrolidone coated silica gel (Percoll). *Scand J Haematol.* 1980;24:254-62.

271. Olofsson T, Gartner I, Olsson I. Separation of human bone marrow cells in density gradients of polyvinylpyrrolidone coated silica gel (Percoll). *Scand J Haematol.* 1980;24:254-62.

272. Giesing M, Austrup F, Bockmann B, Driesel G, Eder C, Kusiak I et al. Independent prognostication and therapy monitoring of breast cancer patients by DNA/RNA typing of minimal residual cancer cells. *Int.J Biol.Markers* 2000;15:94-9.

273. Rosenberg R, Gertler R, Friederichs J, Fuehrer K, Dahm M, Phelps R et al. Comparison of two density gradient centrifugation systems for the enrichment of disseminated tumor cells in blood. *Cytometry* 2002;49:150-8.

274. Baker MK, Mikhitarian K, Osta W, Callahan K, Hoda R, Brescia F et al. Molecular detection of breast cancer cells in the peripheral blood of advanced-stage breast cancer patients using multimarker real-time reverse transcription-polymerase chain reaction and a novel porous barrier density

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

gradient centrifugation technology. *Clin.Cancer Res.* 2003;9:4865-71.

275. Braun S, Hepp F, Kentenich CR, Janni W, Pantel K, Riethmuller G et al. Monoclonal antibody therapy with edrecolomab in breast cancer patients: monitoring of elimination of disseminated cytokeratin-positive tumor cells in bone marrow. *Clin.Cancer Res.* 1999;5:3999-4004.

276. Franklin WA, Shpall EJ, Archer P, Johnston CS, Garza-Williams S, Hami L et al. Immunocytochemical detection of breast cancer cells in marrow and peripheral blood of patients undergoing high dose chemotherapy with autologous stem cell support. *Breast Cancer Res.Treat.* 1996;41:1-13.

277. Brugger W, Bross KJ, Glatt M, Weber F, Mertelsmann R, Kanz L. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors. *Blood* 1994;83:636-40.

278. Kim SJ, Ikeda N, Shiba E, Takamura Y, Noguchi S. Detection of breast cancer micrometastases in peripheral blood using immunomagnetic separation and immunocytochemistry. *Breast Cancer* 2001;8:63-9.

279. Krag DN, Ashikaga T, Moss TJ, Kusminsky RE, Feldman S, Carp NZ et al. Breast Cancer Cells in the Blood: A Pilot Study. *Breast J* 1999;5:354-8.

280. Kruger WH, Kroger N, Togel F, Renges H, Badbaran A, Hornung R et al. Disseminated breast cancer cells prior to and after high-dose therapy. *J Hematother.Stem Cell Res.* 2001;10:681-9.

281. Smith BM, Slade MJ, English J, Graham H, Luchtenborg M, Sinnett HD et al. Response of circulating tumor cells to systemic therapy in patients with metastatic breast cancer: comparison of quantitative polymerase chain reaction and immunocytochemical techniques. *J Clin.Oncol.* 2000;18:1432-9.

282. Mehes G, Witt A, Kubista E, Ambros PF. Circulating breast cancer cells are frequently apoptotic. *Am.J Pathol.* 2001;159:17-20.

283. Franklin WA, Glaspy J, Pflaumer SM, Jones RB, Hami L, Martinez C et al. Incidence of tumor-cell contamination in leukapheresis products of breast cancer patients mobilized with stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) or with G-CSF alone. *Blood* 1999;94:340-7.

284. Brugger W, Buhring HJ, Grunebach F, Vogel W, Kaul S, Muller R et al. Expression of MUC-1 epitopes on normal bone marrow: implications for

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

the detection of micrometastatic tumor cells. *J Clin.Oncol.* 1999;17:1535-44.

285. Delsol G, Gatter KC, Stein H, Erber WN, Pulford KA, Zinne K et al. Human lymphoid cells express epithelial membrane antigen. Implications for diagnosis of human neoplasms. *Lancet* 1984;2:1124-9.

286. Pantel K, Schlimok G, Angstwurm M, Weckermann D, Schmaus W, Gath H et al. Methodological analysis of immunocytochemical screening for disseminated epithelial tumor cells in bone marrow. *J Hematother.* 1994;3:165-73.

287. Krag DN, Ashikaga T, Moss TJ, Kusminsky RE, Feldman S, Carp NZ et al. Breast Cancer Cells in the Blood: A Pilot Study. *Breast J* 1999;5:354-8.

288. Butler TP, Gullino PM. Quantitation of cell shedding into efferent blood of mammary adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1975;35:512-6.

289. Denis MG, Tessier MH, Dreno B, Lustenberger P. Circulating micrometastases following oncological surgery. *Lancet* 1996;347:913.

290. Weitz J, Kienle P, Lacroix J, Willeke F, Benner A, Lehnert T et al. Dissemination of tumor cells in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Clin.Cancer Res.* 1998;4:343-8.

291. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2004;351:781-91.

292. Perey L, Benhattar J, Peters R, Jaunin P, Leyvraz S. High tumour contamination of leukaphereses in patients with small cell carcinoma of the lung: a comparison of immunocytochemistry and RT-PCR. *Br.J Cancer* 2001;85:1713-21.

293. Faulkner LB, Tintori V, Tamburini A, Paoli A, Garaventa A, Viscardi E et al. High-sensitivity immunocytologic analysis of neuroblastoma cells in paired blood and marrow samples. *J Hematother.* 1998;7:361-6.

294. Brugger W, Bross KJ, Glatt M, Weber F, Mertelsmann R, Kanz L. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors. *Blood* 1994;83:636-40.

295. Kruger WH, Kroger N, Togel F, Renges H, Badbaran A, Hornung R et al. Disseminated breast cancer cells prior to and after high-dose therapy. *J*

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Hematother.Stem Cell Res. 2001;10:681-9.

296. Smith BM, Slade MJ, English J, Graham H, Luchtenborg M, Sinnett HD et al. Response of circulating tumor cells to systemic therapy in patients with metastatic breast cancer: comparison of quantitative polymerase chain reaction and immunocytochemical techniques. *J Clin.Oncol.* 2000;18:1432-9.

297. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2004;351:781-91.

298. Smith BM, Slade MJ, English J, Graham H, Luchtenborg M, Sinnett HD et al. Response of circulating tumor cells to systemic therapy in patients with metastatic breast cancer: comparison of quantitative polymerase chain reaction and immunocytochemical techniques. *J Clin.Oncol.* 2000;18:1432-9.

299. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2004;351:781-91.

300. Riethdorf S, Fritsche H, Muller V, Rau T, Schindlbeck C, Rack B et al. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with metastatic breast cancer: a validation study of the CellSearch system. *Clin.Cancer Res.* 2007;13:920-8.

301. Taubert H, Blumke K, Bilkenroth U, Meye A, Kutz A, Bartel F et al. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of patients with breast cancer: correlation to nodal status and occurrence of metastases. *Gynecol.Oncol.* 2004;92:256-61.

302. Hu XC, Wang Y, Shi DR, Loo TY, Chow LW. Immunomagnetic tumor cell enrichment is promising in detecting circulating breast cancer cells. *Oncology* 2003;64:160-5.

303. Kraeft SK, Sutherland R, Gravelin L, Hu GH, Ferland LH, Richardson P et al. Detection and analysis of cancer cells in blood and bone marrow using a rare event imaging system. *CLIN.CANC.RES.* 2000;Clinical-Cancer-Research. 2000; 6:2-442.

304. Witzig TE, Bossy B, Kimlinger T, Roche PC, Ingle JN, Grant C et al. Detection of circulating cytokeratin-positive cells in the blood of breast cancer patients using immunomagnetic enrichment and digital

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

microscopy. *Clin.Cancer Res.* 2002;8:1085-91.

305. Kahn HJ, Presta A, Yang LY, Blondal J, Trudeau M, Lickley L et al. Enumeration of circulating tumor cells in the blood of breast cancer patients after filtration enrichment: correlation with disease stage. *Breast Cancer Res.Treat.* 2004;86:237-47.

306. Pierga JY, Bonneton C, Vincent-Salomon A, de Cremoux P, Nos C, Blin N et al. Clinical significance of immunocytochemical detection of tumor cells using digital microscopy in peripheral blood and bone marrow of breast cancer patients. *Clin.Cancer Res.* 2004;10:1392-400.

307. Pierga JY, Bonneton C, Vincent-Salomon A, de Cremoux P, Nos C, Blin N et al. Clinical significance of immunocytochemical detection of tumor cells using digital microscopy in peripheral blood and bone marrow of breast cancer patients. *Clin.Cancer Res.* 2004;10:1392-400.

308. Muller V, Stahmann N, Riethdorf S, Rau T, Zabel T, Goetz A et al. Circulating tumor cells in breast cancer: correlation to bone marrow micrometastases, heterogeneous response to systemic therapy and low proliferative activity. *Clin.Cancer Res.* 2005;11:3678-85.

309. Bockmann B, Grill HJ, Giesing M. Molecular characterization of minimal residual cancer cells in patients with solid tumors. *Biomol.Eng* 2001;17:95-111.

310. Ghossein RA, Rosai J. Polymerase chain reaction in the detection of micrometastases and circulating tumor cells. *Cancer* 1996;78:10-6.

311. Raj GV, Moreno JG, Gomella LG. Utilization of polymerase chain reaction technology in the detection of solid tumors. *Cancer* 1998;82:1419-42.

312. Bostick PJ, Chatterjee S, Chi DD, Huynh KT, Giuliano AE, Cote R et al. Limitations of specific reverse-transcriptase polymerase chain reaction markers in the detection of metastases in the lymph nodes and blood of breast cancer patients. *J Clin.Oncol.* 1998;16:2632-40.

313. Kruger W, Krzizanowski C, Holweg M, Stockschlader M, Kroger N, Jung R et al. Reverse transcriptase/polymerase chain reaction detection of cytokeratin-19 mRNA in bone marrow and blood of breast cancer patients. *J Cancer Res.Clin.Oncol.* 1996;122:679-86.

314. Schoenfeld A, Kruger KH, Gomm J, Sinnett HD, Gazet JC, Sacks N et al. The detection of micrometastases in the peripheral blood and bone

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

marrow of patients with breast cancer using immunohistochemistry and reverse transcriptase polymerase chain reaction for keratin 19. *Eur.J Cancer* 1997;33:854-61.

315. Slade MJ, Smith BM, Sinnett HD, Cross NC, Coombes RC. Quantitative polymerase chain reaction for the detection of micrometastases in patients with breast cancer. *J Clin.Oncol.* 1999;17:870-9.

316. Austrup F, Uciechowski P, Eder C, Bockmann B, Suchy B, Driesel G et al. Prognostic value of genomic alterations in minimal residual cancer cells purified from the blood of breast cancer patients. *Br.J Cancer* 2000;83:1664-73.

317. Goeminne JC, Guillaume T, Salmon M, Machiels JP, D'Hondt V, Symann M. Unreliability of carcinoembryonic antigen (CEA) reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) in detecting contaminating breast cancer cells in peripheral blood stem cells due to induction of CEA by growth factors. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:769-75.

318. Soria JC, Gauthier LR, Raymond E, Granotier C, Morat L, Armand JP et al. Molecular detection of telomerase-positive circulating epithelial cells in metastatic breast cancer patients. *Clin.Cancer Res.* 1999;5:971-5.

319. Taback B, Chan AD, Kuo CT, Bostick PJ, Wang HJ, Giuliano AE et al. Detection of occult metastatic breast cancer cells in blood by a multimolecular marker assay: correlation with clinical stage of disease. *Cancer Res.* 2001;61:8845-50.

320. Wasserman L, Dreilinger A, Easter D, Wallace A. A seminested RT-PCR assay for HER2/neu: initial validation of a new method for the detection of disseminated breast cancer cells. *Mol.Diagn.* 1999;4:21-8.

321. Corradini P, Voena C, Astolfi M, Delloro S, Pilotti S, Arrigoni G et al. Maspin and mammaglobin genes are specific markers for RT-PCR detection of minimal residual disease in patients with breast cancer. *Ann.Oncol.* 2001;12:1693-8.

322. Mori M, Mimori K, Ueo H, Tsuji K, Shiraishi T, Barnard GF et al. Clinical significance of molecular detection of carcinoma cells in lymph nodes and peripheral blood by reverse transcription-polymerase chain reaction in patients with gastrointestinal or breast carcinomas. *J Clin.Oncol.* 1998;16:128-32.

323. Zach O, Kasparu H, Krieger O, Hehenwarter W, Girschikofsky M, Lutz

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

D. Detection of circulating mammary carcinoma cells in the peripheral blood of breast cancer patients via a nested reverse transcriptase polymerase chain reaction assay for mammaglobin mRNA. *J Clin.Oncol.* 1999;17:2015-9.

324. Zou Z, Anisowicz A, Hendrix MJ, Thor A, Neveu M, Sheng S et al. Maspin, a serpin with tumor-suppressing activity in human mammary epithelial cells. *Science* 1994;263:526-9.

325. Mori M, Mimori K, Ueo H, Tsuji K, Shiraishi T, Barnard GF et al. Clinical significance of molecular detection of carcinoma cells in lymph nodes and peripheral blood by reverse transcription-polymerase chain reaction in patients with gastrointestinal or breast carcinomas. *J Clin.Oncol.* 1998;16:128-32.

326. Sabbatini R, Federico M, Morselli M, Depenni R, Cagossi K, Luppi M et al. Detection of circulating tumor cells by reverse transcriptase polymerase chain reaction of maspin in patients with breast cancer undergoing conventional-dose chemotherapy. *J Clin.Oncol.* 2000;18:1914-20.

327. Schoenfeld A, Kruger KH, Gomm J, Sinnett HD, Gazet JC, Sacks N et al. The detection of micrometastases in the peripheral blood and bone marrow of patients with breast cancer using immunohistochemistry and reverse transcriptase polymerase chain reaction for keratin 19. *Eur.J Cancer* 1997;33:854-61.

328. Slade MJ, Smith BM, Sinnett HD, Cross NC, Coombes RC. Quantitative polymerase chain reaction for the detection of micrometastases in patients with breast cancer. *J Clin.Oncol.* 1999;17:870-9.

329. Zach O, Kasparu H, Krieger O, Hehenwarter W, Girschikofsky M, Lutz D. Detection of circulating mammary carcinoma cells in the peripheral blood of breast cancer patients via a nested reverse transcriptase polymerase chain reaction assay for mammaglobin mRNA. *J Clin.Oncol.* 1999;17:2015-9.

330. Silva AL, Tome MJ, Correia AE, Passos-Coelho JL. Human mammaglobin RT-PCR assay for detection of occult breast cancer cells in hematopoietic products. *Ann.Oncol.* 2002;13:422-9.

331. Schroder CP, Ruiters MH, de Jong S, Tiebosch AT, Wesseling J, Veenstra R et al. Detection of micrometastatic breast cancer by means of real time quantitative RT-PCR and immunostaining in perioperative blood

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

samples and sentinel nodes. *Int.J.Cancer* 2003;106:611-8.

332. Wasserman L, Dreilinger A, Easter D, Wallace A. A seminested RT-PCR assay for HER2/neu: initial validation of a new method for the detection of disseminated breast cancer cells. *Mol.Diagn.* 1999;4:21-8.

333. Soria JC, Gauthier LR, Raymond E, Granotier C, Morat L, Armand JP et al. Molecular detection of telomerase-positive circulating epithelial cells in metastatic breast cancer patients. *Clin.Cancer Res.* 1999;5:971-5.

334. Austrup F, Uciechowski P, Eder C, Bockmann B, Suchy B, Driesel G et al. Prognostic value of genomic alterations in minimal residual cancer cells purified from the blood of breast cancer patients. *Br.J Cancer* 2000;83:1664-73.

335. Taback B, Chan AD, Kuo CT, Bostick PJ, Wang HJ, Giuliano AE et al. Detection of occult metastatic breast cancer cells in blood by a multimolecular marker assay: correlation with clinical stage of disease. *Cancer Res.* 2001;61:8845-50.

336. de Cremoux P, Extra JM, Denis MG, Pierga JY, Bourstyn E, Nos C et al. Detection of MUC1-expressing mammary carcinoma cells in the peripheral blood of breast cancer patients by real-time polymerase chain reaction. *Clin.Cancer Res.* 2000;6:3117-22.

337. De Luca A, Pignata S, Casamassimi A, D'Antonio A, Gridelli C, Rossi A et al. Detection of circulating tumor cells in carcinoma patients by a novel epidermal growth factor receptor reverse transcription-PCR assay. *Clin.Cancer Res.* 2000;6:1439-44.

338. Grunewald K, Haun M, Urbanek M, Fiegl M, Muller-Holzner E, Gunsilius E et al. Mammaglobin gene expression: a superior marker of breast cancer cells in peripheral blood in comparison to epidermal-growth-factor receptor and cytokeratin-19. *Lab Invest* 2000;80:1071-7.

339. Slade MJ, Smith BM, Sinnett HD, Cross NC, Coombes RC. Quantitative polymerase chain reaction for the detection of micrometastases in patients with breast cancer. *J Clin.Oncol.* 1999;17:870-9.

340. Kahn HJ, Yang LY, Blondal J, Lickley L, Holloway C, Hanna W et al. RT-PCR amplification of CK19 mRNA in the blood of breast cancer patients: correlation with established prognostic parameters. *Breast Cancer Res.Treat.* 2000;60:143-51.

341. Taback B, Chan AD, Kuo CT, Bostick PJ, Wang HJ, Giuliano AE et al.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Detection of occult metastatic breast cancer cells in blood by a multimolecular marker assay: correlation with clinical stage of disease. *Cancer Res.* 2001;61:8845-50.

342. Zach O, Kasparu H, Krieger O, Hehenwarter W, Girschikofsky M, Lutz D. Detection of circulating mammary carcinoma cells in the peripheral blood of breast cancer patients via a nested reverse transcriptase polymerase chain reaction assay for mammaglobin mRNA. *J Clin.Oncol.* 1999;17:2015-9.

343. Grunewald K, Haun M, Urbanek M, Fiegl M, Muller-Holzner E, Gunsilius E et al. Mammaglobin gene expression: a superior marker of breast cancer cells in peripheral blood in comparison to epidermal-growth-factor receptor and cytokeratin-19. *Lab Invest* 2000;80:1071-7.

344. Austrup F, Uciechowski P, Eder C, Bockmann B, Suchy B, Driesel G et al. Prognostic value of genomic alterations in minimal residual cancer cells purified from the blood of breast cancer patients. *Br.J Cancer* 2000;83:1664-73.

345. Wong IH, Yeo W, Chan AT, Johnson PJ. Quantitative correlation of cytokeratin 19 mRNA level in peripheral blood with disease stage and metastasis in breast cancer patients: potential prognostic implications. *Int.J.Oncol.* 2001;18:633-8.

346. Weigelt B, Bosma AJ, Hart AA, Rodenhuis S, 't Veer LJ. Marker genes for circulating tumour cells predict survival in metastasized breast cancer patients. *Br.J.Cancer* 2003;88:1091-4.

347. Stathopoulou A, Gizi A, Perraki M, Apostolaki S, Malamos N, Mavroudis D et al. Real-time quantification of CK-19 mRNA-positive cells in peripheral blood of breast cancer patients using the lightcycler system. *Clin.Cancer Res.* 2003;9:5145-51.

348. Xenidis N, Perraki M, Kafousi M, Apostolaki S, Bolonaki I, Stathopoulou A et al. Predictive and prognostic value of peripheral blood cytokeratin-19 mRNA-positive cells detected by real-time polymerase chain reaction in node-negative breast cancer patients. *J.Clin.Oncol.* 2006;24:3756-62.

349. Xenidis N, Markos V, Apostolaki S, Perraki M, Pallis A, Sfakiotaki G et al. Clinical relevance of circulating CK-19 mRNA-positive cells detected during the adjuvant tamoxifen treatment in patients with early breast cancer. *Ann.Oncol.* 2007;18:1623-31.

350. Gross HJ, Verwer B, Houck D, Hoffman RA, Recktenwald D. Model

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

study detecting breast cancer cells in peripheral blood mononuclear cells at frequencies as low as 10(-7). *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1995;92:537-41.

351. Racila E, Euhus D, Weiss AJ, Rao C, McConnell J, Terstappen LW et al. Detection and characterization of carcinoma cells in the blood. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1998;95:4589-94.

352. Terstappen LW, Rao C, Gross S, Kotelnikov V, Racilla E, Uhr J et al. Flow cytometry--principles and feasibility in transfusion medicine. Enumeration of epithelial derived tumor cells in peripheral blood. *Vox Sang.* 1998;74 Suppl 2:269-74.:269-74.

353. Terstappen LW, Rao C, Gross S, Weiss AJ. Peripheral blood tumor cell load reflects the clinical activity of the disease in patients with carcinoma of the breast. *Int.J Oncol.* 2000;17:573-8.

354. Beitsch PD, Clifford E. Detection of carcinoma cells in the blood of breast cancer patients. *Am.J Surg.* 2000;180:446-8.

355. Mancuso P, Burlini A, Pruneri G, Goldhirsch A, Martinelli G, Bertolini F. Resting and activated endothelial cells are increased in the peripheral blood of cancer patients. *Blood* 2001;97:3658-61.

356. Beitsch PD, Clifford E. Detection of carcinoma cells in the blood of breast cancer patients. *Am.J Surg.* 2000;180:446-8.

357. Racila E, Euhus D, Weiss AJ, Rao C, McConnell J, Terstappen LW et al. Detection and characterization of carcinoma cells in the blood. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1998;95:4589-94.

358. Terstappen LW, Rao C, Gross S, Weiss AJ. Peripheral blood tumor cell load reflects the clinical activity of the disease in patients with carcinoma of the breast. *Int.J Oncol.* 2000;17:573-8.

359. Greer GFWHL. A clonogenic culture method for the identification of breast cancer cells in marrow aspirates of patients receiving high-dose chemotherapy. *Blood* 1996;88:252.

360. Braun S, Hepp F, Kentenich CR, Janni W, Pantel K, Riethmuller G et al. Monoclonal antibody therapy with edrecolomab in breast cancer patients: monitoring of elimination of disseminated cytokeratin-positive tumor cells in bone marrow. *Clin.Cancer Res.* 1999;5:3999-4004.

361. Ross AA, Cooper BW, Lazarus HM, Mackay W, Moss TJ, Ciobanu N et

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

al. Detection and viability of tumor cells in peripheral blood stem cell collections from breast cancer patients using immunocytochemical and clonogenic assay techniques. *Blood* 1993;82:2605-10.

362. Sharp JG, Mann SL, Murphy B, Weekes C. Culture methods for the detection of minimal tumor contamination of hematopoietic harvests: a review. *J Hematother.* 1995;4:141-8.

363. Manni A, Wright C, Hsu CJ, Hammond JM. Polyamines and autocrine control of tumor growth by prolactin in experimental breast cancer in culture. *Endocrinology* 1986;119:2033-7.

364. Ross AA, Cooper BW, Lazarus HM, Mackay W, Moss TJ, Ciobanu N et al. Detection and viability of tumor cells in peripheral blood stem cell collections from breast cancer patients using immunocytochemical and clonogenic assay techniques. *Blood* 1993;82:2605-10.

365. Sharp JG, Mann SL, Murphy B, Weekes C. Culture methods for the detection of minimal tumor contamination of hematopoietic harvests: a review. *J Hematother.* 1995;4:141-8.

366. Aapro MS, Eliason JF, Krauer F, Alberto P. Colony formation in vitro as a prognostic indicator for primary breast cancer. *J Clin.Oncol.* 1987;5:890-6.

367. Krag DN, Ashikaga T, Moss TJ, Kusminsky RE, Feldman S, Carp NZ et al. Breast Cancer Cells in the Blood: A Pilot Study. *Breast J* 1999;5:354-8.

368. Kruger WH, Kroger N, Togel F, Renges H, Badbaran A, Hornung R et al. Disseminated breast cancer cells prior to and after high-dose therapy. *J Hematother.Stem Cell Res.* 2001;10:681-9.

369. Smith BM, Slade MJ, English J, Graham H, Luchtenborg M, Sinnett HD et al. Response of circulating tumor cells to systemic therapy in patients with metastatic breast cancer: comparison of quantitative polymerase chain reaction and immunocytochemical techniques. *J Clin.Oncol.* 2000;18:1432-9.

370. Mehes G, Witt A, Kubista E, Ambros PF. Circulating breast cancer cells are frequently apoptotic. *Am.J Pathol.* 2001;159:17-20.

371. Franklin WA, Glaspy J, Pflaumer SM, Jones RB, Hami L, Martinez C et al. Incidence of tumor-cell contamination in leukapheresis products of breast cancer patients mobilized with stem cell factor and granulocyte

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

colony-stimulating factor (G-CSF) or with G-CSF alone. *Blood* 1999;94:340-7.

372. Mehes G, Witt A, Kubista E, Ambros PF. Circulating breast cancer cells are frequently apoptotic. *Am.J Pathol.* 2001;159:17-20.

373. Smith BM, Slade MJ, English J, Graham H, Luchtenborg M, Sinnett HD et al. Response of circulating tumor cells to systemic therapy in patients with metastatic breast cancer: comparison of quantitative polymerase chain reaction and immunocytochemical techniques. *J Clin.Oncol.* 2000;18:1432-9.

374. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2004;351:781-91.

375. Pierga JY, Bonneton C, Vincent-Salomon A, de Cremoux P, Nos C, Blin N et al. Clinical significance of immunocytochemical detection of tumor cells using digital microscopy in peripheral blood and bone marrow of breast cancer patients. *Clin.Cancer Res.* 2004;10:1392-400.

376. Mori M, Mimori K, Ueo H, Tsuji K, Shiraishi T, Barnard GF et al. Clinical significance of molecular detection of carcinoma cells in lymph nodes and peripheral blood by reverse transcription-polymerase chain reaction in patients with gastrointestinal or breast carcinomas. *J Clin.Oncol.* 1998;16:128-32.

377. Sabbatini R, Federico M, Morselli M, Depenni R, Cagossi K, Luppi M et al. Detection of circulating tumor cells by reverse transcriptase polymerase chain reaction of maspin in patients with breast cancer undergoing conventional-dose chemotherapy. *J Clin.Oncol.* 2000;18:1914-20.

378. Schoenfeld A, Kruger KH, Gomm J, Sinnett HD, Gazet JC, Sacks N et al. The detection of micrometastases in the peripheral blood and bone marrow of patients with breast cancer using immunohistochemistry and reverse transcriptase polymerase chain reaction for keratin 19. *Eur.J Cancer* 1997;33:854-61.

379. Slade MJ, Smith BM, Sinnett HD, Cross NC, Coombes RC. Quantitative polymerase chain reaction for the detection of micrometastases in patients with breast cancer. *J Clin.Oncol.* 1999;17:870-9.

380. Zach O, Kasparu H, Krieger O, Hehenwarter W, Girschikofsky M, Lutz D. Detection of circulating mammary carcinoma cells in the peripheral

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

blood of breast cancer patients via a nested reverse transcriptase polymerase chain reaction assay for mammaglobin mRNA. *J Clin.Oncol.* 1999;17:2015-9.

381. Stathopoulou A, Gizi A, Perraki M, Apostolaki S, Malamos N, Mavroudis D et al. Real-time quantification of CK-19 mRNA-positive cells in peripheral blood of breast cancer patients using the lightcycler system. *Clin.Cancer Res.* 2003;9:5145-51.

382. Schroder CP, Ruiters MH, de Jong S, Tiebosch AT, Wesseling J, Veenstra R et al. Detection of micrometastatic breast cancer by means of real time quantitative RT-PCR and immunostaining in perioperative blood samples and sentinel nodes. *Int.J.Cancer* 2003;106:611-8.

383. Weigelt B, Bosma AJ, Hart AA, Rodenhuis S, 't Veer LJ. Marker genes for circulating tumour cells predict survival in metastasized breast cancer patients. *Br.J.Cancer* 2003;88:1091-4.

384. Austrup F, Uciechowski P, Eder C, Bockmann B, Suchy B, Driesel G et al. Prognostic value of genomic alterations in minimal residual cancer cells purified from the blood of breast cancer patients. *Br.J Cancer* 2000;83:1664-73.

385. Taback B, Chan AD, Kuo CT, Bostick PJ, Wang HJ, Giuliano AE et al. Detection of occult metastatic breast cancer cells in blood by a multimolecular marker assay: correlation with clinical stage of disease. *Cancer Res.* 2001;61:8845-50.

386. Pierga JY, Bonneton C, Vincent-Salomon A, de Cremoux P, Nos C, Blin N et al. Clinical significance of immunocytochemical detection of tumor cells using digital microscopy in peripheral blood and bone marrow of breast cancer patients. *Clin.Cancer Res.* 2004;10:1392-400.

387. Muller V, Stahmann N, Riethdorf S, Rau T, Zabel T, Goetz A et al. Circulating tumor cells in breast cancer: correlation to bone marrow micrometastases, heterogeneous response to systemic therapy and low proliferative activity. *Clin.Cancer Res.* 2005;11:3678-85.

388. Kahn HJ, Presta A, Yang LY, Blondal J, Trudeau M, Lickley L et al. Enumeration of circulating tumor cells in the blood of breast cancer patients after filtration enrichment: correlation with disease stage. *Breast Cancer Res.Treat.* 2004;86:237-47.

389. Slade MJ, Smith BM, Sinnett HD, Cross NC, Coombes RC. Quantitative polymerase chain reaction for the detection of micrometastases in patients

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

with breast cancer. *J Clin.Oncol.* 1999;17:870-9.

390. Stathopoulou A, Gizi A, Perraki M, Apostolaki S, Malamos N, Mavroudis D et al. Real-time quantification of CK-19 mRNA-positive cells in peripheral blood of breast cancer patients using the lightcycler system. *Clin.Cancer Res.* 2003;9:5145-51.

391. Terstappen LW, Rao C, Gross S, Weiss AJ. Peripheral blood tumor cell load reflects the clinical activity of the disease in patients with carcinoma of the breast. *Int.J Oncol.* 2000;17:573-8.

392. Krag DN, Ashikaga T, Moss TJ, Kusminsky RE, Feldman S, Carp NZ et al. Breast Cancer Cells in the Blood: A Pilot Study. *Breast J* 1999;5:354-8.

393. Brugger W, Bross KJ, Glatt M, Weber F, Mertelsmann R, Kanz L. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors. *Blood* 1994;83:636-40.

394. Beitsch PD, Clifford E. Detection of carcinoma cells in the blood of breast cancer patients. *Am.J Surg.* 2000;180:446-8.

395. Mori M, Mimori K, Ueo H, Tsuji K, Shiraishi T, Barnard GF et al. Clinical significance of molecular detection of carcinoma cells in lymph nodes and peripheral blood by reverse transcription-polymerase chain reaction in patients with gastrointestinal or breast carcinomas. *J Clin.Oncol.* 1998;16:128-32.

396. Racila E, Euhus D, Weiss AJ, Rao C, McConnell J, Terstappen LW et al. Detection and characterization of carcinoma cells in the blood. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1998;95:4589-94.

397. Terstappen LW, Rao C, Gross S, Weiss AJ. Peripheral blood tumor cell load reflects the clinical activity of the disease in patients with carcinoma of the breast. *Int.J Oncol.* 2000;17:573-8.

398. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2004;351:781-91.

399. Pierga JY, Bonneton C, Vincent-Salomon A, de Cremoux P, Nos C, Blin N et al. Clinical significance of immunocytochemical detection of tumor cells using digital microscopy in peripheral blood and bone marrow of breast cancer patients. *Clin.Cancer Res.* 2004;10:1392-400.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

400. Stathopoulou A, Gizi A, Perraki M, Apostolaki S, Malamos N, Mavroudis D et al. Real-time quantification of CK-19 mRNA-positive cells in peripheral blood of breast cancer patients using the lightcycler system. *Clin.Cancer Res.* 2003;9:5145-51.

401. Wong IH, Yeo W, Chan AT, Johnson PJ. Quantitative correlation of cytokeratin 19 mRNA level in peripheral blood with disease stage and metastasis in breast cancer patients: potential prognostic implications. *Int.J.Oncol.* 2001;18:633-8.

402. Devine PL, Duroux MA, Ouin RJ, McGuckin MA, Joy GJ, Ward BG et al. CA15-3, CASA, MSA, and TPS as diagnostic serum markers in breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 1995;Breast-Cancer-Research-and-Treatment. 1995; 34:3-251.

403. Hayes DF, Bast RC, Desc CE, Fritsche H, Kemeny NE, Jessup JM et al. Tumor marker utility grading system: A framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J.NATL.CANCER INST.* 1996;Journal-of-the-National-Cancer-Institute. 1996; 88:20-1466.

404. Emens LA, Davidson NE. The follow-up of breast cancer. *Semin.Oncol.* 2003;30:338-48.

405. Gion M, Mione R, Leon AE, Luftner D, Molina R, Possinger K et al. CA27.29: a valuable marker for breast cancer management. A confirmatory multicentric study on 603 cases. *EUR.J.CANCER* 2001;37:355-63.

406. Chan DW, Beveridge RA, Muss H, Fritsche HA, Hortobagyi G, Theriault R et al. Use of truquant BR radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patients with stage II and stage III disease. *J.Clin.Oncol.* 1997;Journal-of-Clinical-Oncology. 1997; 15:6-2328.

407. Gion M, Boracchi P, Dittadi R, Biganzoli E, Peloso L, Mione R et al. Prognostic role of serum CA15.3 in 362 node-negative breast cancers. An old player for a new game. *EUR.J.CANCER* 2002;European-Journal-of-Cancer. 2002; 38:9-1188.

408. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr., Jessup JM et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J.Clin.Oncol.* 2001;19:1865-78.

409. Beveridge RA. Review of clinical studies of CA 27.29 in breast cancer

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

management. *INT.J.BIOL.MARKERS* 1999;14:36-9.

410. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr., Jessup JM et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J.Clin.Oncol.* 2001;19:1865-78.

411. Rosselli DT, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994;271:1593-7.

412. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 1994;271:1587-92.

413. Rojas MP, Telaro E, Russo A, Fossati R, Confalonieri C, Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000;CD001768.

414. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2004;351:781-91.

415. Allard WJ, Hayes DF Repollet MI et al. A cellular preservative improves the specificity and yield of circulating tumor cells in carcinoma patients. Proceedingsof the 39th Annual Meeting of the AmericanSociety of Clinical Oncology 22. 3-6-2003.

Ref Type: Abstract

416. Allard WJ, Matera J, Miller MC, Repollet M, Connelly MC, Rao C et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clin.Cancer Res.* 2004;10:6897-904.

417. Rosenberg R, Gertler R, Friederichs J, Fuehrer K, Dahm M, Phelps R et al. Comparison of two density gradient centrifugation systems for the enrichment of disseminated tumor cells in blood. *Cytometry* 2002;49:150-8.

418. Baker MK, Mikhitarian K, Osta W, Callahan K, Hoda R, Brescia F et al. Molecular detection of breast cancer cells in the peripheral blood of advanced-stage breast cancer patients using multimarker real-time reverse transcription-polymerase chain reaction and a novel porous barrier density

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

gradient centrifugation technology. *Clin.Cancer Res.* 2003;9:4865-71.

419. Choesmel V, Pierga JY, Nos C, Vincent-Salomon A, Sigal-Zafrani B, Thiery JP et al. Enrichment methods to detect bone marrow micrometastases in breast carcinoma patients: clinical relevance. *Breast Cancer Res.* 2004;6:R556-R570.

420. Mitas M, Hoover L, Silvestri G, Reed C, Green M, Turrisi AT et al. Lunx is a superior molecular marker for detection of non-small cell lung cancer in peripheral blood [corrected]. *J.Mol.Diagn.* 2003;5:237-42.

421. Klee GG, Schreiber WE. MUC1 gene-derived glycoprotein assays for monitoring breast cancer (CA 15-3, CA 27.29, BR): are they measuring the same antigen? *Arch.Pathol.Lab Med.* 2004;128:1131-5.

422. Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science, and translation. *Annu.Rev.Genomics Hum.Genet.* 2006;7:223-45.:223-45.

423. Delfino C, Caccia G, Gonzales LR, Mickiewicz E, Rodger J, Balbiani L et al. Gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy for patients with advanced breast cancer. *Oncology.* 2004;66:18-23.

424. Genot JY, Tubiana-Hulin M Tubiana-Mathieu N Piperno-Neumann S. Gemcitabine and paclitaxel in metastatic breast cancer: a phase II study in the first line setting. Proc Am Soc Clin Oncol (21). 2002.
Ref Type: Abstract

425. Palmeri S, Vaglica M Accurso V Gebbia V Vassallo E Danova M Vetri G Farris A Mangiameli A Manuguerra G Filippelli G Russo VL. Weekly docetaxel (doc)+ gemcitabine (gem) as first line therapy for advanced breast cancer (ABC): a multicenter phase II study. Proc Am Soc Clin Oncol 21. 2002.
Ref Type: Abstract

426. Nayak MS, Yang JM, Hait WN. Effect of a single nucleotide polymorphism in the murine double minute 2 promoter (SNP309) on the sensitivity to topoisomerase II-targeting drugs. *Cancer Res.* 2007;67:5831-9.

427. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;101:113-21.

428. Wang L, Weinshilboum R. Thiopurine S-methyltransferase

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

pharmacogenetics: insights, challenges and future directions. *Oncogene.* 2006;25:1629-38.

429. Oliphant A, Barker DL, Stuelpnagel JR, Chee MS. BeadArray technology: enabling an accurate, cost-effective approach to high-throughput genotyping. *Biotechniques.* 2002;Suppl:56-8, 60-1.:56-1.

430. Cox DR. Analysis of survival data. London: 1998.

431. Therneau TM GP. Modeling Survival Data - Extending the Cox Model. New York: 2000.

432. Manly BFJ. Randomization and Monte Carlo Methods in Biology. New York: 1991.

433. Klipper-Aurbach Y, Wasserman M, Braunspiegel-Weintrob N, Borstein D, Peleg S, Assa S et al. Mathematical formulae for the prediction of the residual beta cell function during the first two years of disease in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Med.Hypotheses.* 1995;45:486-90.

434. Stroun M, Lyautey J, Lederrey C, Olson-Sand A, Anker P. About the possible origin and mechanism of circulating DNA apoptosis and active DNA release. *Clin.Chim.Acta.* 2001;313:139-42.

435. Chun FK, Muller I, Lange I, Friedrich MG, Erbersdobler A, Karakiewicz PI et al. Circulating tumour-associated plasma DNA represents an independent and informative predictor of prostate cancer. *BJU.Int.* 2006;98:544-8.

436. Singletary ES, Allred C, Ashley P., Bassett LW, Berry D, Bland KI et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *J.Clin.Oncol.* 2002;20:3628-36.

437. Slapak CA, Kufe DW. Principles of Cancer Therapy. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. Harrison's Principle of Internal Medicine, 13 ed. New York: McGraw-Hill, 1994:1826-39.

438. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen D. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Annals of Oncology* 2002;13:699-709.

439. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV,

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J.Clin Oncol* 1998;16:3502-8.

440. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J.Cardiol.* 1981;47:525-31.

441. Wilson JR, Schwartz JS, Sutton MS, Ferraro N, Horowitz LN, Reichek N et al. Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. *J.Am Coll.Cardiol.* 1983;2:403-10.

442. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.

443. Jensen BV, Nielsen SL. Losartan versus captopril in elderly patients with heart failure. *Lancet* 1997;349:1473.

444. Hui YF, Reitz J. Gemcitabine: a cytidine analogue active against solid tumors. *Am.J.Health Syst.Pharm.* 1997;54:162-70.

445. Plunkett W, Huang P, Xu YZ, Heinemann V, Grunewald R, Gandhi V. Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potentiation. *Semin.Oncol.* 1995;22:3-10.

446. Noble S, Goa KL. Gemcitabine. A review of its pharmacology and clinical potential in non-small cell lung cancer and pancreatic cancer. *Drugs* 1997;54:447-72.

447. Tonato M, Mosconi AM, Martin C. Safety profile of gemcitabine. *Anticancer Drugs* 1995;6 Suppl 6:27-32.

448. Adami HO, Bergstrom R, Weiderpass E, Persson I, Barlow L, McLaughlin JK. Risk for endometrial cancer following breast cancer: a prospective study in Sweden. *Cancer Causes.Control.* 1997;8:821-7.

449. Katase K, Sugiyama Y, Hasumi K, Yoshimoto M, Kasumi F. The incidence of subsequent endometrial carcinoma with tamoxifen use in patients with primary breast carcinoma. *Cancer* 1998;82:1698-703.

450. Campos SM. Aromatase inhibitors for breast cancer in postmenopausal women. *Oncologist.* 2004;9:126-36.

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

451. Kaufmann M, Jonat W, Kleeberg U, Eiermann W, Janicke F, Hilfrich J et al. Goserelin, a depot gonadotrophin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. German Zoladex Trial Group. *J Clin.Oncol.* 1989;7:1113-9.

452. Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin.Oncol.* 1998;16:994-9.

453. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J., Demetri GD, Pizzo PA et al. 2000 Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. *J Clin.Oncol.* 2000;18:3558-85.

454. Buchholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE, Ellis GK, Livingston RB, Pelton JG et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1993;26:23-35.

455. Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 1996;334:1356-61.

456. Janni W, Dimpfl T, Rjosk D, Bergauer F, Peschers U, Lampe B et al. Matched Pair Analysis of Survival After Chest Wall Recurrence compared to Mammary Recurrence: A Long-term Follow-up. *Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001;127:455-62.

457. Kuske RR. Adjuvant chest wall and nodal irradiation: maximize cure, minimize late cardiac toxicity. *J.Clin.Oncol.* 1998;16:2579-82.

458. Ewers SB, Attewell R, Baldetorp B, Borg A, Ferno M, Langstrom E et al. Flow cytometry DNA analysis and prediction of loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer. *Acta Oncol.* 1992;31:733-40.

459. Marks LB, Halperin EC, Prosnitz LR, Ross M, Vredenburgh JJ, Rosner GL et al. Post-mastectomy radiotherapy following adjuvant chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for breast cancer patients with greater than or equal to 10 positive axillary lymph nodes. Cancer and Leukemia Group B. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1992;23:1021-6.

460. Lacour J, Bucalossi P, Cacers E, Jacobelli G, Koszarowski T, Le M et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Five-year results of an international cooperative study. *Cancer*

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

1976;37:206-14.

461. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981;47:170-5.

462. Noguchi M, Taniya T, Koyasaki N, Miyazaki I. A multivariate analysis of en bloc extended radical mastectomy versus conventional radical mastectomy in operable breast cancer. *Int.Surg.* 1992;77:48-54.

463. Noguchi M, Ohta N, Thomas M, Kitagawa H, Miyazaki I. Risk of internal mammary lymph node metastases and its prognostic value in breast cancer patients. *J.Surg.Oncol.* 1993;52:26-30.

464. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N.Engl.J.Med.* 1985;312:674-81.

465. Langlands AO, Prescott RJ, Hamilton T. A clinical trial in the management of operable cancer of the breast. *Br.J.Surg.* 1980;67:170-4.

466. Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Clemente C, Galluzzo D, delle-Donne V et al. Prognosis of breast cancer with axillary node metastases after surgical treatment only. *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.* 1987;23:795-9.

467. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur.J.Cancer* 1999;35:1320-5.

468. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J.Clin.Oncol.* 1997;15:963-8.

469. Galinsky DL, Sharma M, Hartsell WF, Griem KL, Murthy A. Primary radiation therapy to T1 and T2 breast cancer following conservative surgery. Which patients should be boosted? *Am.J.Clin.Oncol.* 1994;17:60-3.

470. Konecny G, Nestle KC, Untch M. [Use of G-CSF in dose-intensified chemotherapy of breast cancer with FEC (500/75/500 mg/m2 KO) in the adjuvant and metastatic situation]
Einsatz von G-CSF bei dosisintensivierter Chemotherapie des Mammakarzinoms mit FEC (500/75/500 mg/m2 KO) in der adjuvanten

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

und metastasierten Situation. *Gynakol.Geburtshilfliche.Rundsch.* 1993;33 Suppl 1:301-2.

471. Dunn CJ, Goa KL. Lenograstim: an update of its pharmacological properties and use in chemotherapy-induced neutropenia and related clinical settings. *Drugs* 2000;59:681-717.

472. Hoglund M. Glycosylated and non-glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF)--what is the difference? *Med.Oncol.* 1998;15:229-33.

473. Volkova MA. [Granulocytic colony-stimulation factor granocyte and its clinical application]. *Ter.Arkh.* 1998;70:80-4.

474. Frampton JE, Yarker YE, Goa KL. Lenograstim. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia and related clinical settings. *Drugs* 1995;49:767-93.

475. Martin-Christin F. Granulocyte colony stimulating factors: how different are they? How to make a decision? *Anticancer Drugs* 2001;12:185-91.

476. Soukop M, McQuade B, Hunter E, et al. Ondansetron compared with metoclopramide in the control of emesis and quality of life during repeated chemotherapy for breast cancer. *Oncology* 1992;49:195-204.

477. Morrow GR, Hickok JT, Rosenthal SN. Progress in reducing nausea and emesis. Comparisons of ondansetron (Zofran), granisetron (Kytril), and tropisetron (Navoban). *Cancer* 1995;76:343-57.

478. Bruntsch U, Drechsler S, Eggert J, et al. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting by tropisetron alone or in combination with other antiemetic drugs. *Sem Oncol* 1994;21:7-11.

479. Drechsler S, Bauer R. 5-HT3-Rezeptorantagonisten - Der Weg zum therapeutischen Fortschritt in der supportiven Tumortherapie. *Arzneimitteltherapie* 1995;13:224-35.

480. Green S, Weiss GR. Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria. *Invest New Drugs* 1992;10:239-53.

481. Genz Th, Schaller G. Das Rezidiv beim Mammakarzinom. *Krebsmedizin* 1990;11:15-8.

482. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)

QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl.Cancer Inst.* 1993;85:365-76.

483. DeMets DL, Lan KK. Interim analysis: the alpha spending function approach. *Stat.Med.* 1994;13:1341-52.

484. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979;35:549-56.

485. O'Shaughnessy JA, Wittes RE, Burke G, Friedman MA, Johnson JR, Niederhuber JE et al. Commentary concerning demonstration of safety and efficacy of investigational anticancer agents in clinical trials. *J.Clin.Oncol.* 1991;9:2225-32.

486. Wittes RE. How we know what we (think we) know. *J.Clin.Oncol.* 1986;4:827-9.

487. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972;34:187-220.

488. O'Brien, P. C. and Fleming, T. R. A multiple testing procedure for clinical trials. Biometrics 35, 349-556. 1979.

Ref Type: Generic

Anschrift: 80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-4111 (Vermittlung)