

Randomisierte Phase II Studie, um den chemotherapieinduzierten Ausfall der Ovarien mit dem GnRH Agonisten Goserelin bei jungen Patientinnen mit primärem, hormonrezeptornegativem Mammakarzinom unter einer anthracyclinhaltigen, (neo)adjuvanten Chemotherapie zu verhindern

Eudractnr: 2004-003980-62

Zoro-Studie

(Zoladex Rescue of Ovarian Function)



Randomisierte Phase II Studie, um den chemotherapieinduzierten Ausfall der Ovarien mit dem GnRH Agonisten Goserelin bei jungen Patientinnen mit primärem, hormonrezeptornegativem Mammakarzinom unter einer anthracyclinhaltigen, (neo)adjuvanten Chemotherapie zu verhindern

Eine Studie der **German Breast Group (GBG)**

CONFIDENTIAL: Information and data included in this protocol contain trade secrets and privileged or confidential information which is the property of the GBG. No person is authorized to make it public without written permission of the GBG. These restrictions on disclosure will apply equally to all future information supplied to you which is indicated as privileged or confidential. This material may be disclosed to and used by your staff and associates as may be necessary to conduct the clinical study.

Zusammenfassung des Prüfplans vom 3.01.05

Protocol board:

Prof. Dr. R. Felberbaum, Kempten
PD Dr. M. Friedrich, Lübeck
Prof. Dr. B. Gerber, Rostock (LKP)
PD Dr. N. Maass, Kiel
PD Dr. G. v. Minckwitz, Frankfurt
Prof. Dr. O. Ortman, Regensburg

Advisory board:

Prof. Dr. med. Diedrich, Lübeck
Prof. Dr. med. Jonat, Kiel
Prof. Dr. med. Kaufmann, Frankfurt

Randomisierte Phase II Studie, um den chemotherapieinduzierten Ausfall der Ovarien mit dem GnRH Agonisten Goserelin bei jungen Patientinnen mit primärem, hormonrezeptornegativem Mammakarzinom unter einer anthracyclinhaltigen, (neo)adjuvanten Chemotherapie zu verhindern

Studientitel	Randomisierte Phase II Studie, um den chemotherapieinduzierten Ausfall der Ovarien mit dem GnRH Agonisten Goserelin bei jungen Patientinnen mit primärem, hormonrezeptornegativem Mammakarzinom unter einer anthracyclinhaltigen, (neo)adjuvanten Chemotherapie zu verhindern
Ziele	<p>Primäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Anzahl der Patientinnen mit normaler Ovarialfunktion nach jeweils 6 Monaten einer anthracyclinhaltigen Polychemotherapie durch die Behandlung mit Goserelin während der Chemotherapie <p>Sekundäre Studienziele: Vergleich der beiden Studienarme bezüglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Compliance und der Nebenwirkungen zwischen den beiden Studienarmen • der Nebenwirkungen zwischen den beiden Studienarmen • der Lebensqualität • der Menopause Rating – Skala (MRS) • der Ovarialfunktion nach 6, 12, 18 und 24 Monaten • der Dauer bis zur Wiederherstellung der regelmäßigen Menstruation • der Schwangerschaftsraten
Studiendesign	Randomisierte Phase II Studie
Behandlung	<p>Alle Patientinnen erhalten eine anthracyclinhaltige Polychemotherapie.</p> <p>Die Patientinnen im Goserelinarm erhalten die erste Injektion von 3.6 mg mindestens 2 Wochen vor Start der Chemotherapie. Goserelin wird alle 4 Wochen subkutan in die Abdomenregion appliziert, bis zum Ende des letzten Zyklus der Chemotherapie</p>
Begleitende Behandlungen	Supportive/ prämedikamentöse Behandlungen zur Chemotherapie sollen entsprechend der jeweiligen Standards des teilnehmenden Krankenhauses durchgeführt werden
OP und Radiatio	Die Chemotherapie kann vor oder nach der OP durchgeführt werden. Radiatio der Brust- oder Thoraxwand sollte nach OP und Chemotherapie erfolgen, entsprechend der gängigen Richtlinien.
endokrine Therapie	Da es sich um hormonrezeptornegative Patientinnen handelt, ist keine endokrine Behandlung vorgesehen
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Eine schriftliche Einverständniserklärung muss vor Studieneinschluss und vor der Durchführung protokollspezifischer Verfahren eingeholt und nach den lokalen rechtlichen Bestimmungen dokumentiert werden. Die Kooperation der Patientin in Bezug auf die Therapie und die Nachbeobachtung muss gegeben sein; • Komplette Baselinedokumentation muss bei der GBG vorliegen; • Alter 18 – 45 Jahre; • Patientin verlangt die Erhaltung ihrer Ovarialfunktion; • Spontane sowie regelmäßige Menstruation vor Studieneintritt: FSH unter 15 mIU /ml; • Histologisch gesichertes primäres uni- oder bilaterales Mammakarzinom mit Indikation zu einer anthracyclinhaltigen Polychemotherapie; • Hormonrezeptornegativer Tumor (Diagnose entsprechend der Standards des teilnehmenden Krankenhauses); • Nach kompletter Diagnostik kein Nachweis von Fernmetastasen. Staging work-up innerhalb von 3 Monaten vor Studieneintritt inkl.: (bilateraler) Mammographie oder Brust - MRI, Röntgenthorax; • Karnofsky - Index \geq 80%; • Lebenserwartung mind. 10 Jahre (unabhängig von der Diagnose Mammakarzinom); • Normale Organfunktion einschließlich roter und weißer Blutkörperchen, Serum Kreatinin, Bilirubin, und Transaminasen im Normalwertbereich; • Patientinnen müssen für die Behandlung und die Nachbeobachtung am behandelnden Zentrum erreichbar sein.

Randomisierte Phase II Studie, um den chemotherapieinduzierten Ausfall der Ovarien mit dem GnRH Agonisten Goserelin bei jungen Patientinnen mit primärem, hormonrezeptornegativem Mammakarzinom unter einer anthracyclinhaltigen, (neo)adjuvanten Chemotherapie zu verhindern

Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation; • Vorherige zytotoxische Behandlung; • Verdacht auf (primäre oder sekundäre) Ovarialinsuffizienz; • Schwangere oder stillende Frauen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen (innerhalb von 14 Tage vor Studieneintritt, Urin oder Serum). Sie müssen ebenfalls adäquate, nicht hormonelle Kontrazeptiva verwenden; hormonelle Kontrazeptiva müssen vor Studieneintritt abgesetzt werden; • Andere schwerwiegende Erkrankungen oder medizinische Umstände, die verhindern, dass das Einverständnis zur Studie nicht gegeben werden kann; • Jeder maligner Zweittumor, außer kurativ behandeltem Hautbasaliom und in situ Karzinom der Cervix • Gleichzeitige, spezifische, systemische, antitumorale Therapie oder experimentelle Behandlungen • Gleichzeitige Behandlung mit Sexualhormonen. Die Behandlungen müssen vor Studieneintritt gestoppt werden;
Untersuchungen /Evaluationen im Rahmen der Studie	<p>Während der Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese, Dokumentation der Nebenwirkungen (jeder Zyklus) • Körperliche Untersuchung nach: 0, 6, 12, 18 and 24 Monaten • Applikation der Chemotherapie (jeder Zyklus) • Goserelin Medikationsverbrauch • Hormonwerte: E2, FSH, LH, SHGB, Progesteron, nach 0, 6, 12, 18 und 24 Monaten • Fragebögen zur Lebensqualität: 0, 6, 12, 18 und 24 Monaten • Menopausenstatus: 0, 6, 12, 18 und 24 Monaten • Mammographie (+/- Ultraschall Brust) nach 12 und 24 Monaten
Effektivitätsanalyse	<p>Eine ITT (intention to treat) - Analyse wird für alle Patientinnen durchgeführt. Zusätzlich wird eine Analyse aller nach Protokoll behandelter Patientinnen durchgeführt</p>
Statistik	<p>Das primäre Studienziel beinhaltet zu zeigen, dass durch Goserelin die Ovarialfunktion während einer zytotoxischen Therapie erhalten bleibt. Die Behandlung wird dazu führen, dass sich der Rate der Patientinnen mit intakter Ovarialfunktion 6 Monate nach der Chemotherapie zu den Patientinnen mit Chemotherapie ohne Goserelin wie folgt verhält:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sechs Monate nach einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie werden 50% der Patientinnen intakte Ovarialfunktion aufweisen • Bei den Patientinnen, die Goserelin erhalten haben, wird der Anteil mit intakter Ovarialfunktion bei 80 % liegen • Die Fehlerwahrscheinlichkeit für ein falsch-positives Ergebnis (α) ist gleich 5%, unter Anwendung eines einseitigen Signifikanztestes • Die Fehlerwahrscheinlichkeit für ein falsch-negatives Ergebnis (β) ist gleich 20%, d.h. Power von der Studie ist gleich 80% für den Nachweis eines Unterschiedes • Die Stratifizierung erfolgt bei der Randomisierung nach Zentrum <p>Die insgesamt benötigte Anzahl an auswertbaren Patientinnen für diese Studie ist 62 (d.h. 31 Patienten pro Studienarm).</p>
Patientenzahl	62 auswertbare Patientinnen
Anzahl Zentren	Bis zu 20 Zentren
Einschlussphase	Beginn: Q1 2005 Ende: Q3 2006
Nachbeobachtung	2 Jahre
Statistische Analyse	Zwischenauswertung: nicht vorgesehen Endauswertung: März 2007