

**SERAPHINA**

**ERHEBUNG DER SICHERHEIT, WIRKSAMKEIT UND PATIENTINNEN-BERICHTETER QUALITÄTSPARAMETER VON PATIENTINNEN MIT METASTASIERTEM BRUSTKREBS: THERAPIEMANAGEMENT IN DER BEHANDLUNGSRoutine MIT NAB-PACLITAXEL**

EudraCT 2015-001337-25

SEN2015\_01/Precise003/AGOB001

-Studiensynopse-

Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Prof. Dr. Peter A. Fasching,  
Prof. Dr. Hans-Joachim Lück, Prof. Dr. Michael P. Lux,  
Prof. Dr. Volkmar Müller, Prof. Dr. Andreas Schneeweiss,  
Dr. Thomas Spall, Dr. Erik Belleville, Prof. Dr. Hans Tesch,  
PD Dr. Markus Wallwiener

Co-Hauptprüfer:  
(in alphabetischer Reihenfolge) Prof. Dr. Peter A. Fasching,  
Prof. Dr. Hans J. Lück

Sponsor: Universitätsklinikum Tübingen  
Universitäts-Frauenklinik  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener  
Forschungsinstitut für Frauengesundheit Baden-Württemberg  
Direktorin: Prof. Dr. Sara Y. Brucker  
Calwerstraße 7  
72076 Tübingen

Version: Version 2.0 basierend auf Amendment 1 vom 19. Oktober 2017  
Deutsche Version 19. Oktober 2017

**Unterstützt von:** Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
AGO-B Breast Study Group  
Arbeitskreis klinische Studien e.V. (AKS)  
Celgene GmbH

 **Deutsche Gesellschaft für Senologie**

 **AGO-B**  
BREAST STUDY GROUP

 **AKS**  
Arbeitskreis klinische Studien e.V.



## 1. Zusammenfassung

<b>Studientitel</b>	Erhebung der Sicherheit, Wirksamkeit und Patientinnen berichteter Qualitätsparameter von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs: Therapiemanagement in der Behandlungsroutine mit nab-Paclitaxel - SERAPHINA
<b>Studiencode</b>	EudraCT 2015-001337-25, SEN2015_01/Precise003/AGOB001
<b>Sponsor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Universitätsklinikum Tübingen Universitäts-Frauenklinik Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener Department für Frauengesundheit Calwerstraße 7; 72076 Tübingen Director: Prof. Dr. med. Sara Brucker</li> </ul>
<b>Co-Hauptprüfer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prof. Dr. med. Peter Fasching Frauenklinik des Universitätsfrauenklinikums Erlangen, Universitätsstraße 21-23, 91054 Erlangen; Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN</li> <li>• Prof. Dr. med. Hans Joachim Lück Gynäkologisch-Onkologische Schwerpunktpraxis am Pelikanplatz, Pelikanplatz 23, 30177 Hannover</li> </ul>
<b>Steering Board</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prof. Dr. med. Sara Brucker Forschungsinstitut für Frauengesundheit Baden-Württemberg, Calwerstraße 7, 72076 Tübingen</li> <li>• Prof. Dr. med. Peter Fasching Universitätsfrauenklinik Erlangen, Universitätsstraße 21-23, 91054 Erlangen</li> <li>• Prof. Dr. med. Hans Joachim Lück Gynäkologisch-Onkologische Schwerpunktpraxis am Pelikanplatz, Pelikanplatz 23, 30177 Hannover</li> <li>• Prof. Dr. med. Michael P. Lux Universitätsfrauenklinik Erlangen, Universitätsstraße 21-23, 91054 Erlangen</li> <li>• Prof. Dr. med. Volkmar Müller Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg</li> <li>• Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss Universitäts-Frauenklinik, Neuenheimer Feld 440, 69120 Heidelberg</li> <li>• Prof. Dr. med. Hans Tesch Onkologie Bethanien Frankfurt, Im Prüfling 17-19, 60389 Frankfurt</li> <li>• PD. Dr. med. Markus Wallwiener Universitäts-Frauenklinik, Neuenheimer Feld 440, 69120 Heidelberg</li> </ul>
<b>Projekt- und Studienmanagement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ClinSol GmbH &amp; Co. KG; Kantstraße 26, 97074 Würzburg</li> </ul>
<b>Studiendesign</b>	Die Studie wird als prospektive, nicht-interventionelle Studie durchge-

	führt.
<b>Studiendauer</b>	Ein Patient verbleibt für maximal 36 Monate, bis zum Tod im Verlauf der Studie oder bis zum Entzug der Teilnahmeeinwilligung des Patienten in der Studie, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.
<b>Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<p>Es gibt in Bezug auf die Studienpopulation keine spezifischen Ein- oder Ausschlusskriterien.</p> <p>Für jeden Patienten muss eine Behandlung mit nab-Paclitaxel entsprechend der in der Fachinformation (Version Februar 2015) niedergelegten Zulassung indiziert sein (“Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin - enthaltende Therapie nicht angezeigt ist”).</p> <p>Weiterhin müssen Patienten über die Studie informiert werden und ihre schriftliche Einwilligungserklärung erteilen.</p> <p>Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien spiegeln die Indikation laut Zulassungsstatus der Substanz sowie die allgemeinen Voraussetzungen nicht-interventioneller Studien wider.</p>
<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom, für die eine Behandlung mit nab-Paclitaxel durch den behandelnden Arzt vorgesehen ist oder bereits eingeleitet wurde</li> <li>• Die Behandlung mit Abraxane muss entweder noch nicht begonnen haben, bzw. die erste nab-Paclitaxel-Gabe darf nicht länger als 21 Tage vor Studieneinschluss erfolgt sein</li> <li>• Weibliche Patienten, Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Diagnose metastasiertes Mammakarzinom (unabhängig vom Status, z. B. TNM, Rezeptorstatus etc.)</li> <li>• Metastasierte oder lokal fortgeschrittene, inoperable Erkrankung, die klinisch nachgewiesen wurde (z. B. Bildgebung)</li> <li>• Patienten, die bereits vor dem Screening zu dieser Studie für eine Behandlung mit nab-Paclitaxel vorgesehen waren</li> <li>• Patienten, die willens und in der Lage sind, die Patienteninformation und Einwilligungserklärung zu unterzeichnen</li> </ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die bereits in interventionelle klinische Studien eingeschlossen sind oder zukünftig eingeschlossen werden sollen, bei denen bestimmte neue Behandlungsmethoden erprobt oder experimentellen Therapien verabreicht werden, dürfen nicht an der vorliegenden nicht-interventionellen Studie teilnehmen.</li> </ul>
<b>Studienbehandlung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nab-Paclitaxel wird verschrieben, die Behandlung erfolgt in Übereinstimmung mit der Behandlungsroutine des jeweiligen Zentrums sowie dem Zulassungsstatus</li> <li>• Dosierung und Therapieplanung in Übereinstimmung mit der lokalen Behandlungspraxis und der Fachinformation</li> <li>• Jegliche Therapieauswahl oder Änderung des Therapieregimes erfolgt ausschließlich unter der Therapiehoheit des behandelnden Arztes</li> </ul>
<b>Studienhintergrund</b>	Trotz verbesserter Behandlungsmöglichkeiten für das Mammakarzinom

	<p>schreitet immer noch eine große Anzahl von Patienten in das metastasierte Stadium fort. Patienten mit einem metastasierten Brustkrebs haben eine sehr schlechte Prognose. Bei der Planung der Therapiesequenz für metastasierte Patienten steht deshalb nicht nur die Wirksamkeit eines Behandlungsregimes, sondern vor allem auch die Lebensqualität des Patienten im Vordergrund.</p> <p>Die Behandlungsoptionen beinhalten Antihormontherapien, Antikörpertherapien, andere zielgerichtete Therapien und Chemotherapien. Eine der wirksamsten Chemotherapien für die adjuvante und metastasierte Situation ist Paclitaxel. Jedoch können die Nebenwirkungen und die Handhabung der Substanz die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigen sowie die Pharmakokinetik des Medikaments beeinflussen.</p> <p>Bei metastasiertem Brustkrebs stellen die Steigerung der Wirksamkeit sowie die Reduktion von Nebenwirkungen Fortschritte in der Therapie dar. Einer dieser Fortschritte ist die Entwicklung eines Cremophor-freien, Albumin-gebundenen Paclitaxels, nab-Paclitaxel (Abraxane), von dem angenommen wird, dass es sowohl eine bessere Wirksamkeit als auch ein verbessertes Toxizitätsprofil aufweist.</p> <p>Nab-Paclitaxel ist zugelassen für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms nach Versagen einer Erstlinienbehandlung und wenn Anthrazykline kontraindiziert sind.</p> <p>Die SERAPHINA-Studie dokumentiert die Verwendung von nab-Paclitaxel in der täglichen Routine sowie die Frequenz und Perzeption von Nebenwirkungen.</p> <p>Als nicht-interventionelle Studie erhebt und beschreibt SERAPHINA die Charakteristika der Patienten, die nab-Paclitaxel erhalten. Dies umfasst die Altersverteilung und Merkmale, die von den Patienten selbst dokumentiert werden.</p>	
<b>Studienziele</b>	<b>Primäres Studienziel</b>	<b>Ergebnisparameter</b>
	Epidemiologische Erfassung des progressionsfreien Überlebens (progression free survival, PFS) unter realen Bedingungen.	PFS ist definiert als der Zeitraum bis zum ersten Progress oder Tod nach Beginn der Therapie mit nab-Paclitaxel.
	<b>Sekundäre Studienziele</b>	<b>Ergebnisparameter</b>
	Erfassung anderer prognostischer Faktoren.	Gesamtüberleben (OS, overall survival) ist definiert als der Zeitraum bis zum Tod nach Beginn der Therapie mit nab-Paclitaxel. Die Todesursache wird ebenfalls erfasst (BCSS, breast cancer specific survival).
	Einfluss des Alters auf Prognose und Lebensqualität.	PFS, OS und Lebensqualität mittels des Fragebogens FACT-B
	Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter	NCI Common Toxicity Criteria Version 4.03

	Ereignisse (SUE)	
	Lebensqualität (Quality of Life, QoL)	Patientenberichtete Lebensqualität (patient reported outcomes, PRO) wird mittels standardisierter Fragebögen erhoben (FACT-B, Version 4, FACT-Taxane, Version 4, nab-Paclitaxel-spezifische Fragen, NCCN-Distress-Thermometer )
	<b>Explorative Ziele</b>	<b>Ergebnisparameter</b>
	Einfluss der Merkmale von Mammakarzinom-Patienten auf Prognose, Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, Lebensqualität und die Therapieentscheidung.	Die beobachteten Patienten werden durch ihre Tumoreigenschaften sowie Serien von Fragebögen zur Erfassung des Gesundheits-, des sozioökonomischen sowie des geriatrischen Status, beschrieben. Die die Patientenkohorte beschreibenden Parameter werden hinsichtlich ihres Einflusses auf die Prognose, die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, die Lebensqualität sowie die therapeutische Entscheidungsfindung analysiert.
<b>Stichprobengröße</b>	<p>Nab-Paclitaxel ist in Deutschland für Patienten mit metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer vorangegangenen Therapie in der metastasierten Situation zugelassen. Für diese therapeutische Situation haben mehrere Publikationen eine große Wirksamkeit und annehmbare Toxizität nachgewiesen [1, 2]. Die untersuchten Patientenpopulationen waren dabei streng definiert und mögen sich daher leicht von der normalen Patientenpopulation des klinischen Alltags unterschieden haben. Ziel dieser Studie ist es daher, das progressionsfreie Überleben im klinischen Alltag, unter realen Bedingungen, zu erfassen. Aufgrund bisheriger Erfahrungen nehmen wir an, dass eine Stichprobengröße von 1200 Patienten innerhalb von 3 Jahren rekrutiert werden kann [3]. Des Weiteren gehen wir davon aus, dass höchstens 10% (120 Patienten) der Gesamtstudienpopulation (1200 Patienten) vorzeitig aus der Beobachtung fallen ("lost to follow up"), bevor die mediane Überlebenszeit erreicht wird. Außerdem nehmen wir an, dass die Überlebenszeit exponentiell verteilt ist, was einen konstanten Risikoquotienten (hazard ratio, HR) impliziert. Die Berechnung der Konfidenzintervalle verwendet eine asymptotische Normalverteilung des Risikoquotienten [4]. Unter diesen Annahmen kann eine hypothetische mediane Überlebenszeit von 55 [2] Wochen mit einem 95% Konfidenzintervall von 51.9-58.5 Wochen beschrieben werden.</p> <p>Berücksichtigt man die explorative Natur der vorliegenden Studie, kann die Abschätzung des Konfidenzintervalls als hinreichend präzise genug angenommen werden, um das progressionsfreie Überleben bei Abraxane-</p>	

	<p>patienten im Rahmen der klinischen Routine zu erheben. Sekundäre Studienziele sind die Erfassung der Lebensqualität und unerwünschter Ereignisse.</p> <p>(1) Gradishar, W.J., et al., <i>Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer</i>. J Clin Oncol, 2009. <b>27</b>(22): p. 3611-9.</p> <p>(2) Gradishar, W.J., et al., <i>Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer</i>. J Clin Oncol, 2005. <b>23</b>(31): p. 7794-803.</p> <p>(3) Fasching, P.A., et al., <i>Biomarkers in Patients with Metastatic Breast Cancer and the PRAEGNANT Study Network</i>. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2015. <b>75</b>(1): p. 41-50.</p> <p>(4) Gross, A.J. and V.A. Clark, <i>Survival Distributions, Reliability Applications in the Biomedical Sciences</i>. 1976, New York-London-Sydney-Toronto: J. Wiley &amp; Sons.</p>
	<p>60 aktive Zentren mit repräsentativer Verteilung bezüglich ihrer Organisationsstruktur (Klinik oder Niederlassung) und medizinischer Disziplin (Gynäkologie oder Onkologie) .</p>
<b>Studiendauer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokumentationsbeginn: Q IV/ 2015</li> <li>• Dokumentationsende der Kernphase: Q IV/ 2018</li> <li>• Dokumentationsende der Follow-Up-Phase: Q IV/ 2021</li> <li>• Finale Analyse: Q I / 2022</li> </ul>

Synopsis