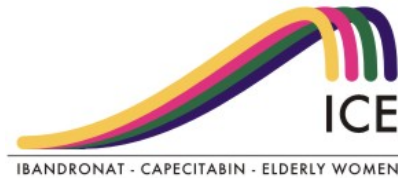




BIG 4-04

**ICE-STUDIE**

## **Eine klinische Studie zur Untersuchung der Wirkung von Ibandronat mit und ohne Capecitabin auf Brustkrebs bei älteren Patienten**

### **Ibandronate with or without Capecitabine in Elderly Patients with Early Breast Cancer**

**An Intergroup Study of the  
 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)  
 German Breast Group (GBG)  
 Nordostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)  
 Westdeutsche Studiengruppe (WSG)**

GBG 32

### **Zusammenfassung** Studienprotokoll Version inklusive Amd.2 vom 26.1.2007

**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 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.

**Protocol Board**

Prof. Dr. D. Elling, Berlin (NOGGO)  
 Prof. Dr. V. Möbus, Frankfurt (AGO)  
 Prof. Dr. U. Nitz, Düsseldorf (Leiterin der klinischen Prüfung) (WSG)  
 Prof. Dr. G. von Minckwitz, Frankfurt (GBG)

# 1 Prüfplanzusammenfassung

<b>Titel der Studie</b>	Eine klinische Studie zur Untersuchung der Wirkung von Ibandronat mit und ohne Capecitabin auf Brustkrebs bei älteren Patienten
<b>Rationale</b>	<p>Die Wirksamkeit adjuvanter Behandlungen bei älteren Patientinnen (<math>\geq 65</math> Jahre) mit primären Mammakarzinom bleibt bis heute ungeklärt. Dieses große Patientinnenkollektiv war in den meisten Fällen bei bisherigen Studien nicht berücksichtigt. Neue verfügbare Substanzen, wie Capecitabin, zeichnen sich durch akzeptable Nebenwirkungen aus und könnten bei älteren Frauen in einer höheren wöchentlichen Dosis Wirkung zeigen. Da eine adjuvante Behandlung bisher noch nicht etabliert ist, sollte es einen Kontrollarm ohne Chemotherapie geben. Bisphosphonate haben sich bereits bei Osteoporose als effektive und sehr verträgliche Medikamente etabliert. In mehreren Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine adjuvante Langzeitbehandlung mit Bisphosphonaten sowohl das Risiko für das Wiederauftreten von Brustkrebs als auch für die Metastasenbildung reduzieren kann. Da viele ältere Patientinnen mit Mammakarzinom ein Risiko sowohl für Mammakarzinom-Rezidive als auch für Osteoporose haben, ist es sinnvoll, ein Medikament dieser Gruppe für die Studienteilnehmer beider Arme anzubieten. So kann ein Placeboarm vermieden werden. Da nicht klar ist, welche Art der Medikamentengabe (i.v. oder oral) durch die Patientinnen bevorzugt wird, wird dies nach Patientinnenwunsch gehandhabt und als sekundäres Studienziel mit in den Prüfplan aufgenommen. Darüber hinaus werden alle Patientinnen, die hormonrezeptorsensitiv sind, eine der aktuellen Leitlinien der AGO entsprechenden Hormontherapie erhalten.</p>
<b>Ziele</b>	<p>Primäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vergleich der krankheitsfreien Überlebenszeit bei älteren Patientinnen nach lokaler Behandlung des primären Mammakarzinoms mit entweder nur Ibandronat oder mit Ibandronat und Capecitabin als adjuvante Behandlung</li></ul> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vergleich der gesamten Überlebensdauer zwischen den beiden Behandlungen</li><li>• Vergleich der Compliance und der Nebenwirkungen zwischen den beiden Studienarmen</li><li>• Vergleich der Anzahl Osteoporose-bedingter Ereignisse zwischen Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven und -negativen Tumoren (mit oder ohne Hormontherapie)</li><li>• Bestimmung der Präferenz für orale oder intravenöse Gabe des Bisphosphonats</li><li>• Bewertung der Lebensqualität</li><li>• Vergleich der geriatrischen Beurteilung durch Charlson – vs. VES 13 – Score</li></ul> <p>Tertiäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bestimmung der Prognosefaktoren im Tumorgewebe der Primäroperation und deren Korrelation mit dem Behandlungserfolg</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der prognostischen Bedeutung von Alter, Serumalbumin, Hämoglobinwert, Kreatinin-Clearance, Charlson-Score und VES 13 Score in einer multivariaten Analyse für die Vorhersage behandlungsassoziierter, unerwünschter Ereignisse sowie begrenzter Lebenserwartung</li> </ul>
<b>Studiendesign</b>	Prospektive, multi-zentrische, nicht verblindete, randomisierte Phase III
<b>Behandlung</b>	<p>Alle Patientinnen erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibandronat 50 mg p.o täglich über 2 Jahre oder</li> <li>• Ibandronat 6 mg i.v. alle 4 Wochen über 2 Jahre</li> </ul> <p>Entscheidung über Art der Verabreichung trägt die Patientin.</p> <p>Patientinnen werden randomisiert zu entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Chemotherapie oder</li> <li>• 6 Zyklen Chemotherapie mit Capecitabin 2000 mg/m<sup>2</sup> b.i.d Tag 1 – 14 q Tag 22</li> <li>• Dosismodifizierungen sind bei schweren oder nicht akzeptablen Nebenwirkungen möglich (NCI –CTC ≥ 2)</li> </ul> <p>Hormonrezeptorpositive Patienten (&gt;10% Zellen für Östrogen und/oder Progesteron positiv) erhalten: Hormontherapie entsprechend der aktuellen Leitlinien der AGO</p>
<b>Unterstützende Behandlung</b>	Orales Metoclopramid, Alizaprit oder Serotonin H3-Hemmer können prophylaktisch zusammen mit Capecitabin zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen gegeben werden.
<b>Patientinnen-Auswahl</b>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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.</li> <li>2. Histologisch gesichertes primäres uni- oder bilaterales Mammakarzinom</li> <li>3. Alter zum Zeitpunkt der Diagnose ≥ 65 Jahre</li> <li>4. Adäquate operative Entfernung des Tumors. Die Resektionsränder der endgültigen Operation müssen histologisch frei sein und ≥ 10 axilläre Lymphknoten entfernt worden sein. Eine „Sentinel Node“ Biopsie ist erlaubt, falls der „Sentinel Node“ nicht befallen ist.</li> <li>5. Nodal-positive Patientinnen oder nodal-negative Patientinnen mit mind. einem der folgenden Faktoren: histologische Tumorgroße ≥ 2 cm und/oder Grading &gt; I, ER und PR negativ</li> <li>6. Nach kompletter Diagnostik kein Nachweis auf Fernmetastasen</li> <li>7. ECOG Performance Status ≤ 2</li> <li>8. Charlson Scale ≤ 2</li> <li>9. Lebenserwartung mindestens 5 Jahre (unabhängig von der</li> </ol>

	<p>Diagnose Mammakarzinom)  10. Patientinnen müssen für die Behandlung und die Nachbeobachtung erreichbar sein.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bekannte Hypersensitivität gegen Studienmedikation oder deren Inhaltsstoffe oder ein bekannter Mangel der Dihydropyrimidin- Dehydrogenase</li> <li>2. Eingeschränkte Organfunktionen einschließlich: Leukozyten &lt; 3,5 G/l, Thrombozyten &lt; 100 G/l , Kreatinin oder Bilirubin über Normalwerten, (1,25 über Norm), Kreatinin Clearance (kalkuliert nach Cockcroft-Gault) unter 50 ml/min, nicht behandelte kardiale Dysfunktionen, bzw. schwere oder relevante Begleiterkrankung die mit vorgesehener Behandlung oder Studienteilnahme kollidieren</li> <li>3. Jeder maligner Zweittumor, mit einem ereignisfreien Überleben von weniger als 5 Jahren vor Einschluss, außer kurativ behandeltes Hautbasaliom und in situ Karzinom der Cervix</li> <li>4. Zeit seit der axillären Dissektion &gt; 3 Monate</li> <li>5. Lokal fortgeschrittener, inoperabler Brustkrebs</li> <li>6. Vorheriges invasives Karzinom der Brust</li> <li>7. Vorbehandlung mit Zytostatika</li> <li>8. Gleichzeitige Behandlung mit einer Hormonersatztherapie (Behandlung sollte vor Studieneintritt gestoppt werden)</li> <li>9. Vorherige Behandlung mit Bisphosphonaten für Osteoporose ist erlaubt, diese muss 28 Tage vor Studienbeginn abgesetzt werden und wird durch die Studienmedikation ersetzt</li> <li>10. Gleichzeitige spezifische systemische antitumorale Therapie oder experimentelle Behandlungen innerhalb der letzten 6 Monate</li> <li>11. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit nicht zugelassenen Prüfsubstanzen innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn.</li> <li>12. Behandlung mit Sorivudin oder Derivaten z.B. Brivudin oder Aminoglykosiden</li> <li>13. Männliche Patienten</li> </ol>
Effektivitätsanalyse	Eine ITT (intention to treat) - Analyse wird für alle Patientinnen durchgeführt. Zusätzlich wird eine Analyse aller nach Prüfplan behandelte Patientinnen durchgeführt
Statistik	<p>Primäres Studienziel ist die krankheitsfreie Überlebenszeit (EFS) sowie das Gesamtüberleben. Bei der Auswertung kommen folgende Parameter zum tragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ bei 65% der älteren Patientinnen beträgt die mittlere krankheitsfreie Überlebensrate (EFS) bei diesem Krankheitsbild 60 Monate</li> <li>➤ bei Patientinnen, die mit Capecitabine behandelt werden, wird von einer 20%-igen Risikoreduzierung ausgegangen, welches die mittlere krankheitsfreie Überlebenszeit (EFS) auf 71,5 Monate erhöht</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Die Fehlerwahrscheinlichkeit für ein falsch-positives Ergebnis (<math>\alpha</math>) ist gleich 5%, unter Anwendung eines einseitigen Signifikanztestes.</li> <li>➤ Die Fehlerwahrscheinlichkeit für ein falsch-negatives Ergebnis (<math>\beta</math>) ist gleich 20%, d.h. Power von der Studie ist gleich 80% für den Nachweis eines Unterschiedes.</li> <li>➤ Die exponentielle Drop out rate 5%.</li> <li>➤ Rekrutierungsdauer beträgt 42 Monate</li> <li>➤ Die Nachbehandlung (Follow-up) beträgt 54 Monate</li> <li>➤ Die Stratifizierung erfolgt bei der Randomisierung nach Zentrum, Alter, Lymphknotenstatus und Hormonrezeptorstatus</li> </ul>
Timelines	<p>Beginn der Rekrutierung: Juni 2004          Erste Safety Zwischenanalyse: Dezember 2005          Zweite Safety Zwischenanalyse: März 2007          First Patient out (Ende Bisphosphonat): Juli 2006          Dritte Safety Zwischenanalyse: November 2007          Last patient in: Dezember 2008          Last patient out (Ende Bisphosphonat): Dezember 2010          Endanalyse: Ende 2012</p>
Zentren	<p>150          Rekrutierung: 10 Patientinnen pro Zentrum</p>

## STUDIEN – DESIGN:

