



**IBIS-II (Prevention)**  
**An international multi-centre study of anastrozole vs placebo  
in postmenopausal women at increased risk of breast cancer**

**Amendment to the Trial Protocol  
for Germany No. 3  
Version 05.05.2008**

***Deutsche Zusammenfassung***  
**International Breast Cancer Intervention Study Group  
in Cooperation with the German Breast Group**

**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.

**Prevention Subboard**

Dr. B. Conrad, Kassel  
Prof. Dr. W. Eiermann, München  
Dr. G. Heinrich, Fürstenwalde  
Dr. C. Hüttner, Berlin  
Prof. Dr. W. Jonat, Kiel  
Dr. M. Kandel, Wiesbaden  
Prof. Dr. M. Kaufmann, Frankfurt  
Prof. Dr. N. Maass, Kiel  
Prof. Dr. G. von Minckwitz, Frankfurt  
(principal investigator according to German Drug Law)  
Dr. S. Paepke, München  
PD Dr. G. Raab, München  
Prof. Dr. R. Schmutzler, Köln

**Project management**

GBG Forschungs GmbH  
Neu Isenburg (Frankfurt)  
Germany

**Data Management**

GBG Forschungs GmbH  
Neu Isenburg (Frankfurt)  
Germany

**Approved**

**Prof. Dr. med. G. v. Minckwitz**  
**German Breast Group**  
**(Leiter der klinischen Prüfung)**



STUDIE MIT AUSZEICHNUNG:  
GÜTESIEGEL A DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT

**5 Mai 2008**

## **Addresses and Responsibilities in Germany**

### Head of the trial

Prof. Dr. M. Kaufmann, Frankfurt  
Klinikum der Johann – Wolfgang – Goethe Universitätsklinik  
Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt am Main  
Tel. +49 (0) 69 6301 5115  
Fax +49 (0) 69 6301 6317

### Principal Investigator

Prof. Dr. Gunter v. Minckwitz  
Leiter der klinischen Prüfung nach AMG  
German Breast Group  
Schleussnerstrasse 42  
63263 Neu Isenburg/Frankfurt  
Tel. +49 (0) 6102 7480 0  
Fax +49 (0) 6102 7480 440

### Project Management

German Breast Group  
Schleussnerstrasse 42  
63263 Neu Isenburg/Frankfurt  
Tel. +49 (0) 6102 7480 435  
Fax +49 (0) 6102 7480 440

### Steering Group

Jack Cuzick, Cancer Research UK, London, UK. (Co-Chairman)  
John Forbes, ANZ Breast Cancer Trials Group, Newcastle, Australia. (Co-Chairman)  
Anthony Howell, Christie Hospital, Manchester, UK. (Co-Chairman)  
Simon Cawthorn, North Bristol NHS Trust, Bristol, UK.  
Andrea Decensi, European Institute of Oncology, Milan, Italy  
Mitch Dowsett, Royal Marsden NHS Trust, London, UK.  
Bent Ejlertson, Danish Breast Cancer Trials Group, Copenhagen, Denmark.  
Ian Ellis, City Hospital, Nottingham, UK  
Aron Goldhirsch, BIG & IBCSG, Switzerland  
Kaija Holli, Tampere University Hospital, Tampere, Finland.  
Jan Klijn, Dr. Daniel den Hoed Kliniek, Rotterdam, Netherlands.  
Robert Mansel, University of Wales College of Medicine, Cardiff, UK.  
Gunter von Minckwitz, German Breast Group, Neu Isenburg/Frankfurt, Germany.  
Moise Namer, Centre Antoine- Lacassagne, France  
Patrick Neven, University Hospitals, Leuven, Belgium

Anita Ringberg, Swedish Breast Cancer Trials Group, Stockholm, Sweden.  
Henrique M. Salvador Silva, Sociedade Brasileira de Mastologia, Brazil.  
Hans Jörg Senn, Zentrum Tumordiagnostik + Prävention, St. Gallen, Switzerland  
John Simes, ANZ Breast Cancer Trials Group, Sydney, Australia.

### **Trial Office:**

IBIS-II  
Cancer Research UK Department of  
Epidemiology, Mathematics and  
Statistics  
Wolfson Institute of Preventive  
Medicine  
Charterhouse Square  
London  
EC1M 6BQ  
UK

T + 44 (0) 20 7882 6233/6234  
F + 44 (0) 20 7882 6252  
E [ibis@cancer.org.uk](mailto:ibis@cancer.org.uk)

Biostatistician  
Prof. Dr. Jack Cuzick

Senior study coordinator  
Clare O'neill

<b>Blood Samples:</b>	<b>Pathology Specimens:</b>
Dr. William Richmond Diagnostic Chemical Pathology St. Mary's Hospital Praed Street London W2 1NY UK Tel: + 44 (0) 20 7725 1374 Fax: + 44 (0) 20 7725 1904 E-mail: <a href="mailto:w.richmond@ic.ac.uk">w.richmond@ic.ac.uk</a>	Dr. Ian Ellis Department of Histopathology City Hospital Hucknall Road Nottingham NG5 1BB UK Tel: + 44 (0) 115 969 1169, ext 46875 Fax: + 44 (0) 115 962 7788 E-mail: <a href="mailto:ian.ellis@nottingham.ac.uk">ian.ellis@nottingham.ac.uk</a>

### **Independent Data Monitoring Committee:**

Ian Weller, Univ. College London, London UK  
Rory Collins, CTSU, Oxford, UK  
Abdel Babiker, MRC Trials Unit, London, UK  
Carl-Magnus Rudenstam, Gothenberg, Sweden  
Martin Tattersall, Sydney, Australia

## **German Synopsis (Deutsche Kurzfassung)**

### **Titel**

Internationale, multizentrische Studie mit Anastrozol versus Placebo bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko (IBIS-II, Prävention)

### **Studiendesign**

Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert

### **Primäres Studienziel**

Ermittlung, ob eine vorbeugende Behandlung mit Anastrozol bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko die Entwicklung von Brustkrebs verhindern kann

### **Sekundäre Studienziele**

1. Untersuchung der Rolle von Anastrozol bei der Prävention von östrogenrezeptorpositivem Brustkrebs
2. Untersuchung der Auswirkung von Anastrozol auf die Mortalität bei Brustkrebs
3. Untersuchung der Auswirkung von Anastrozol auf andere Krebsarten, kardiovaskuläre Erkrankungen, Knochenbrüche und auf Nicht-Brustkrebs-Todesfälle
4. Untersuchung der Verträglichkeit und Akzeptanz von Nebenwirkungen, die von Studienteilnehmerinnen berichtet werden

### **Dosierung der Prüfsubstanzen und Dauer der Behandlung**

Entsprechend der Randomisierung in eine der folgenden zwei Behandlungsgruppen soll fünf Jahre lang einmal täglich eine Tablette eingenommen werden:

1. 1 mg Anastrozol
2. Placebo

### **Studiendauer**

Maximal fünf Jahre unter Therapie mit der Studienmedikation; weitere fünf Jahre Nachbeobachtungszeit

### **Einschlusskriterien**

Folgende Kriterien müssen von allen Studienteilnehmerinnen erfüllt sein:

- Postmenopausal
- Alter: 40-70 Jahre
- Mammographie innerhalb des letzten Jahres, welche keinen Hinweis auf ein Mammakarzinom gegeben hat
- Schriftliche Einwilligungserklärung

- Mind. eines der nachfolgend aufgeführten Kriterien 1-17

#### Altersgruppe 45-70

Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:

- 1) Verwandte ersten Grades erkrankte an einem Mammakarzinom im Alter von  $\leq 50$  Jahren
- 2) Verwandte ersten Grades erkrankte an beidseitigem Mammakarzinom
- 3) Mindestens zwei Verwandte ersten oder zweiten Grades erkrankten an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom; wenn beide Verwandte zweiten Grades sind sowie davon eine mütterlicherseits und die andere väterlicherseits, dann muss mindestens bei einer die Krankheit im Alter von  $\leq 50$  Jahren diagnostiziert worden sein
- 4) Nulliparität (oder Alter bei Erstgeburt  $\geq 30$  Jahre) und eine Verwandte ersten Grades mit Mammakarzinom
- 5) Gutartige proliferative Erkrankung (Biopsie) und eine Verwandte ersten Grades mit Mammakarzinom
- 6) Mammographische Lichtundurchlässigkeit von mindestens 50 % im Brustgewebe, nachdem mindestens seit drei Monaten keine Hormonersatztherapie erfolgt ist

#### Altersgruppe 60-70 (zusätzlich zu o. g. Kriterien)

Eines der folgenden Kriterien reicht aus:

- 7) Verwandte ersten Grades mit Mammakarzinom (unabhängig vom Alter)
- 8) Alter bei Menopause  $\geq 55$  Jahre
- 9) Nulliparität oder Alter bei Erstgeburt  $\geq 30$  Jahre

#### Altersgruppe 40-44

Eines der folgenden Kriterien reicht aus:

- 10) Zwei oder mehr Verwandte ersten oder zweiten Grades erkrankten an Mamma- oder Ovarialkarzinom im Alter von  $\leq 50$  Jahren
- 11) Verwandte ersten Grades mit beidseitigem Mammakarzinom, bei der das erste im Alter von  $\leq 50$  Jahren auftrat
- 12) Nulliparität (oder Alter bei Erstgeburt  $\geq 30$  Jahre) und eine Verwandte ersten Grades, die im Alter von  $\leq 40$  Jahren an einem Mammakarzinom erkrankte
- 13) Gutartige proliferative Erkrankung (Biopsie) und eine Verwandte ersten Grades, die im Alter von  $\leq 40$  Jahren an einem Mammakarzinom erkrankte

#### Alle Altersgruppen

Eines der folgenden Kriterien reicht aus:

- 14) Z. n. LCIS (lobuläres Carcinoma in situ)
- 15) Z. n. atypischer duktaler oder lobulärer Hyperplasie

- 16) Z. n. DCIS (duktales Carcinoma in situ), welches innerhalb der letzten sechs Monate durch Mastektomie behandelt wurde. Hormonrezeptor positives DCIS (gleich 5% ER oder PgR positiv).
- 17) Frauen mit einem 10-Jahres Risiko größer als 5%, die nicht in die obigen Kategorien passen (Risikoäquivalenz)
- 18) Frauen mit Morbus Hodgkin die vor dem 30 Lj. daran erkrankt sind
- 19) Teilnehmerinnen aus der IBIS-I Studie

### **Ausschlusskriterien**

- a) Prämenopausale Frauen
- b) Krebserkrankung jeglicher Art in den letzten fünf Jahren (außer Basaliom der Haut oder in-situ-Carcinoma der Zervix)
- c) Gegenwärtige oder frühere Einnahme von Tamoxifen, Raloxifen oder anderen SERMs über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten
- d) Beabsichtigte Fortsetzung einer östrogenbasierten Hormonersatztherapie
- e) Prophylaktische Mastektomie, die durchgeführt worden oder in Planung ist
- f) Klinische Symptome oder Risikofaktoren für Osteoporose (Ausnahme: Knochendichte altersentsprechend im Normbereich, Bereitschaft zu Bisphosphonatbehandlung und regelmäßigen DEXA-Scans)
- g) Jegliche schwere Begleiterkrankung, die nach Auffassung des Prüfarztes die Teilnehmerin einem außergewöhnlichen Risiko aussetzen würde oder die Ergebnisse der Studie verfälschen würde
- h) Lebenserwartung < 10 Jahre oder ein anderer medizinischer Zustand, bei dem eine chemopräventive Therapie kontraindiziert ist
- i) Psychische und physische Nichteignung für eine fünfjährige Antiöstrogentherapie
- j) Behandlung mit nicht zugelassener oder Studienmedikation in den letzten 3 Monaten vor Randomisierung

### **Geplante Teilnehmerzahl**

Weltweit 6.000 Frauen

### **Internationale Studienleiter**

Prof. Dr. Jack Cuzick, Cancer Research UK, London, Großbritannien

Prof. Dr. Anthony Howell, Christie Hospital, Manchester, Großbritannien

Prof. Dr. John Forbes, ANZ Breast Cancer Trials Group, Newcastle, Australien