



**INTERNATIONAL BREAST
CANCER STUDY GROUP
IBCSG 35-07
BIG 1-07**



**Studie zur erweiterten Therapie mit
Letrozol**

**Protokollzusammenfassung und Schema
SOLE**

Studie zur erweiterten Therapie mit Letrozol

**Phase-III-Studie zur Untersuchung der Rolle einer fortlaufenden vs. intermittierenden
Behandlung mit Letrozol nach vorangegangener 4- bis 6-jähriger adjuvanter
endokriner Therapie bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem,
Lymphknoten-positivem Brustkrebs im Frühstadium**

Patientenpopulation

Postmenopausale Frauen, die nach vorangegangener 4- bis 6-jähriger adjuvanter endokriner Therapie mit selektivem/n Östrogenrezeptormodulator(en) (SERM) und / oder Aromataseinhibitoren (AI) für hormonabhängiges, Lymphknoten-positives operables Mammakarzinom krankheitsfrei sind.

Prinzip

Im Jahr 2006 beträgt die Standarddauer der adjuvanten endokrinen Therapie für Brustkrebs (entweder mit SERM oder AI) fünf Jahre. Patientinnen, die nach einer etwa 5-jährigen Behandlung mit Tamoxifen eine erweiterte Therapie mit Letrozol erhalten, haben hiervon im Vergleich zu Patientinnen, die nur eine Therapie mit Tamoxifen erhalten, einen zusätzlichen Nutzen. Ebenso wurden der Nutzen eines Wechsels auf einen AI nach einer 2- bis 3-jährigen Therapie mit Tamoxifen für eine insgesamt 5-jährige endokrine Therapie sowie der Nutzen einer 5-jährigen Therapie mit einem AI im Anschluss an die Operation nachgewiesen.

Offen bleiben Fragen zur optimalen Dauer der Therapie und zum besten Behandlungsplan mit AIs in der erweiterten adjuvanten Behandlung. Diese Studie testet die Hypothese, dass

behandlungsfreie Intervalle von drei Monaten im Verlaufe der fünfjährigen erweiterten adjuvanten Therapie mit Letrozol das krankheitsfreie Überleben verbessert werden. Diese Hypothese basiert auf dem theoretischen Prinzip, dass der dreimonatige Entzug von Letrozol eine gewisse östrogene Stimulation ermöglicht, wodurch die verbliebenen resistenten Tumorzellen für die Fortsetzung der Therapie mit Letrozol empfänglich werden.

Ziel

Vergleich der ununterbrochenen fünfjährigen Letrozol-Therapie mit der intermittierenden fünfjährigen Letrozol-Therapie bei postmenopausalen Frauen, die nach vorangegangener 4- bis 6-jähriger adjuvanter endokriner Therapie mit SERM und / oder AI für hormonabhängiges, Lymphknoten-positives operables Mammakarzinom krankheitsfrei sind.

Studienendpunkte

Primärer Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben (disease-free survival, DFS): Zeit von der Randomisation bis zum Auftreten eines lokalen (einschliesslich invasiven, auf die Brust beschränkten Rezidivs nach brusterhaltender Behandlung) oder regionalen Rezidivs oder Fernmetastasen, eines kontralateralen Mammakarzinoms, eines Zweittumors (nicht Mammakarzinom), oder bis zum Tod aus irgendeinem Grund, je nachdem, was zuerst auftritt.

Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (Overall survival, OS), fernmetastasenfreies Überleben (distant disease-free survival, DDFS), brustkrebsfreies Intervall (BCFI), Lokalisation des ersten Wiederauftretens, Zweittumoren (nicht Brustkrebs), Tod ohne vorherige Brustkrebsereignisse, und unerwünschte Nebenwirkungen.

Statistische Analyse

Die Randomisation wird nach teilnehmendem Zentrum und vorheriger endokriner Therapie SERM/AI stratifiziert (nur SERM, nur AI, SERM und AI).

Die primäre Analyse wird mit der intention-to-treat Population aller randomisierten Patientinnen vorgenommen. Der primäre Endpunkt ist krankheitsfreies Überleben (disease-free survival, DFS), das zwischen den Behandlungsarmen mit Hilfe eines zweiseitigen stratifizierten Logrank-Tests mit einem Alpha-Level von höchstens 0,05 verglichen wird. Für jeden der beiden Behandlungsarme werden Kaplan-Meier-Schätzungen des krankheitsfreien Überlebens vorgenommen. Das Proportional-Hazard-Regressionsmodell nach Cox wird angewandt um herauszufinden, ob der Vergleich der Behandlungen durch die Anpassung verschiedener Kovariablen verändert wird.

Stichprobenumfang und voraussichtliche Dauer der Studie

Der Stichprobenumfang wurde so festgelegt, um mit 80% Power mit Hilfe eines zweiseitigen Signifikanztests mit einem Signifikanzlevel von 0,05 eine 20%ige Reduktion des Risikos von DFS-Ereignissen im Zusammenhang mit der intermittierenden Letrozol-Therapie im Vergleich zu einer fortlaufenden Letrozol-Therapie zu ermitteln (Hazard-Ratio = 0,80; 25%iger Anstieg im vierjährigen krankheitsfreien Überleben von 90% auf 91,917%).

Die Erreichung dieses Ziels erfordert 647 DFS-Ereignisse unter folgenden Annahmen: Teilnahme von 4800 Patientinnen (1600 Patientinnen pro Jahr über einen Zeitraum von 3 Jahren), 5% Nichtbewertbarkeit nach 4 Jahren und ca. 5 Jahre zusätzliche Nachbeobachtung. Es wird eine einjährige Startzeit erwartet, in der die teilnehmenden Zentren die Zustimmung durch die Ethikkommission einholen und regulatorische Verfahren abschliessen müssen.

Verfahren

Alle Patientinnen werden zur Beurteilung des Krankheitszustands und zur Erfassung der Überlebensdaten in den Jahren 1 bis 5 alle 6 Monate und danach einmal jährlich untersucht.

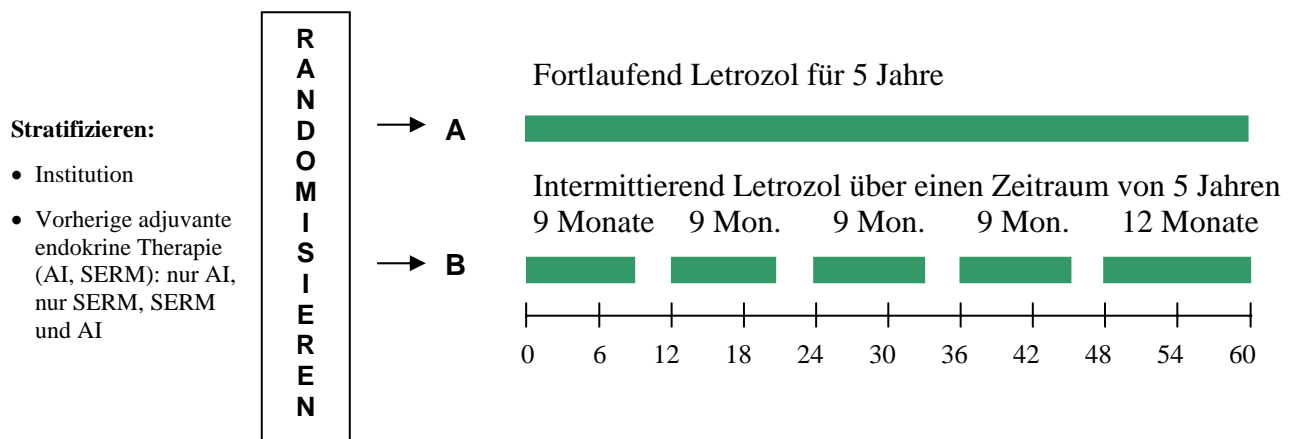
Risiken und Nutzen

Die adjuvante Behandlung mit Letrozol hat nachweislich eine positive Wirkung auf die Zeit ohne Brustkrebs-Rezidiv. Die adjuvante Behandlung mit Letrozol wird in der Regel gut vertragen.

Studiendesign

Die Patientinnen werden nach Abschluss einer vorangegangenen 4- bis 6-jährigen adjuvanten endokrinen Therapie mit SERM/AI zu einer von zwei Behandlungsgruppen randomisiert:

Schema



Erweiterte adjuvante endokrine Therapie

Letrozol: A: Fortlaufend Letrozol 2,5 mg täglich über einen Zeitraum von 5 Jahren
B: Intermittierend Letrozol 2,5 mg täglich für die ersten 9 Monate der Jahre 1 bis 4, gefolgt von 12 Monaten in Jahr 5

Zeitliche Planung für die Randomisation

Im Prinzip sollten die Patientinnen so früh wie möglich nach der Randomisation mit der Studienbehandlung beginnen. Die Studienbehandlung sollte spätestens 6 Wochen nach dem Datum der Randomisation beginnen.