



**Eine multizentrische, randomisierte Studie zur Bestimmung der Effektivität und Sicherheit von Bevacizumab in Kombination mit einer antihormonellen Therapie verglichen mit alleiniger antihormoneller Therapie bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit Indikation zur Hormontherapie als first-line Behandlung**

**In Zusammenarbeit mit der German Breast Group (GBG)**

**THERAPIE:** BEVACIZUMAB/endokrine Behandlung mit entweder Letrozol oder Fulvestrant

**SPONSOR:** GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN CÁNCER DE MAMA (GEICAM)

**CODE:** GEICAM/2006-11 / GBG 51  
**EUDRACT NO.:** 2007-002841-19

**VERSION:** VERSION 2.  
19-July 2007. Amendment 1, dated 21 December 2007,  
Amendment 2, dated 20 August 2008, Amendment 3 dated 14<sup>th</sup> of July 2009

**DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG DES PRÜFPLANS**  
**Version 2.0, Amendment 3 , 14.07.2009**

**CONFIDENTIAL** The information and data included in this protocol contain commercial secrets and privileged or confidential information which is the property of the sponsor. No one is authorized to make this information public without the written permission of the sponsor. These limitations shall also be applied to all the information considered to be privileged or confidential and provided in the future. This material can be disclosed and used by its equipment and collaborators as necessary for conducting the clinical trial.

<b>Titel der Studie</b>	<b>Eine multizentrische, randomisierte Studie zur Bestimmung der Effektivität und Sicherheit von Bevacizumab in Kombination mit einer antihormonellen Therapie verglichen mit alleiniger antihormoneller Therapie bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit Indikation zur Hormontherapie als first-line Behandlung</b>
<b>Studiencode &amp; EudraCT No.</b>	GEICAM/2006-11 / GBG 51, 2007-002841-19
<b>Sponsor</b>	GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN CÁNCER DE MAMA (GEICAM)
<b>Leiter der klinischen Prüfung</b>	Dr. Miguel Martín (Spanien) Dr. Juan de la Haba (Spanien) PD Dr. Sibylle Loibl (Deutschland)
<b>Hintergründe</b>	Bevacizumab in Kombination mit einer antihormonellen Therapie hat bisher eine hohe Aktivität und ein akzeptables und behandelbares Toxizitätsprofil bei der Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Brustkrebs gezeigt. Es wird vermutet, dass Östrogene Einfluss auf die durch VEGF induzierte Angiogenese in pathologischen wie in physiologischen Bedingungen haben. Daher ist davon auszugehen, dass eine Kombinationstherapie bestehend aus einem selektiven Aromatase-Inhibitor wie Letrozol oder einem Östrogenrezeptorblocker wie Fulvestrant und einem gegen VEGF gerichteten Antikörper wie Bevacizumab effektiver wirkt als die alleinige endokrine Behandlung. Diese Studie will daher sowohl die Aktivität als auch das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Bevacizumab mit Letrozol oder Fulvestrant im Vergleich zur alleinigen antihormonellen Therapie mit Letrozol bzw. Fulvestrant in der first-line Therapie des metastasierten Mammakarzinoms der postmenopausalen Frau mit Hormonrezeptor positivem und Her2 negativem Tumor untersuchen. Ebenso sollen bei den Frauen, die der Biomaterialsammlung zustimmen, verschiedene Biomarker untersucht werden, mit dem Ziel, das Verständnis der Wirksamkeit, Sicherheit und Wirkungsweise von Bevacizumab und seine möglichen Interaktionen mit dem Tumor-Expressionsprofil von VEGF-A/VEGFR (KDR-1) und Hormonrezeptoren zu erhöhen.
<b>Studienziele</b>	<b>Primäres Studienziel</b> • Vergleich des Progressions-freien Überlebens zwischen den beiden Studienarmen <b>Sekundäres Studienziel</b> Vergleich der folgenden Parameter zwischen den beiden Armen: • Gesamtüberleben • Dauer bis zu einem Therapieversagen • Besseres Ansprechen auf die Behandlung • Dauer des Ansprechens • Anteil des klinischen Nutzen (clinical benefit proportion CBP = CR + PR + SD $\geq$ 6 Monate) • Sicherheit und Verträglichkeit <b>Tertiäre Studienziele</b> • Biomarker werden im Hinblick auf die Wirksamkeit, Sicherheit und Wirkungsweise von Bevacizumab, und potentielle Interaktionen zwischen der Tumorexpression von VEGF-A/VEGFR (KDR-1) und Hormonrezeptor abhängigen Prozessen untersucht.
<b>Studiendesign</b>	Eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene klinische Studie der Phase III
<b>Studienbehandlung</b>	Patientinnen werden zu folgenden beiden Behandlungsarmen randomisiert werden: <u>Gruppe A:</u> entweder <b>Letrozol:</b> 2.5 mg per os pro Tag oder Fulvestrant 250 mg i.m. alle 4 Wochen.  <u>Gruppe B:</u> <b>Bevacizumab:</b> 15 mg/kg i.v. an Tag 1, alle 3 Wochen <b>In Kombination mit entweder Letrozol:</b> 2.5 mg per os pro Tag <b>oder Fulvestrant</b> 250 mg i.m. alle 4 Wochen.

	<p>Studienvisiten für alle Patientinnen  <u>Baseline:</u> Tag -28 bis Tag -1 vor Randomisierung  <u>Behandlung:</u> Woche 9, 21, 33 und 45 und zum Ende der Behandlung.  <u>Follow Up:</u> Alle 15 (± 2) Wochen bis zu einem Progress</p> <p>Patientinnen werden bis zu einem Progress, dem Auftreten nichtakzeptabler Toxizität oder Entscheidung des Prüfarztes, die Behandlung abubrechen, bzw. auf Wunsch der Patientin, abubrechen, behandelt. Nach Abschluss der Studienbehandlung werden die Patientinnen der Bevacizumab-Gruppe bis zu einem Progress, nicht akzeptabler Toxizität oder Entscheidung des Arztes bzw. der Patientin weiterhin Bevacizumab erhalten.</p> <p>Wenn gezeigt werden konnte, dass die Kombinationstherapie mit Bevacizumab und endokriner Therapie einen Vorteil für diese Patientinnen bedeutet, wird auch den Patientinnen Bevacizumab angeboten, die initial nur die endokrine Therapie erhielten.</p>
<p><b>Einschluss- kriterien</b></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.</li> <li>2 Frauen ≥ 18 Jahre.</li> <li>3 Bereitschaft der Patientin sich gemäß den Erfordernissen des Protokolls zu verhalten.</li> <li>4 ECOG Status 0 oder 1.</li> <li>5 Lebenserwartung ≥ 24 Wochen.</li> <li>6 Postmenopausale Patientinnen mit histologisch gesichertem Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium IV) mit messbaren oder nicht-messbaren Läsionen. Im Falle einer lediglich lokal fortgeschrittenen Erkrankung muss eine Inoperabilität (keine R0-Resektion möglich) vorliegen. Im Falle einer alleinigen Knochenmetastasierung muss diese radiologisch oder durch ein CT oder MRT bestätigt sein, falls eine Knochenszintigrafie nicht ausreichend ist.</li> <li>7 HER2-negative Patientinnen (nach IHC und FISH/CISH Verfahren; IHC 0 oder 1+ oder 2+ und negativer FISH-Nachweis). Patientinnen mit einem IHC-Nachweis von 3+ sind auch unabhängig vom FISH/CISH-Status nicht erlaubt. Auch Patientinnen mit einem positiven FISH/CISH-Nachweis (&gt; 2 Amplifikationen) sind von der Studienteilnahme ausgeschlossen, unabhängig vom IHC-Ergebnis.</li> <li>8 Positiver Hormonrezeptor-Status (Östrogenrezeptor (ER) und / oder Progesteronrezeptor (PR) positiv) evaluiert durch ein lokales oder zentrales Labor nach den Instituts-eigenen Kriterien.</li> <li>9 Patientinnen, für die eine first-line Behandlung mit Letrozol oder Fulvestrant indiziert ist.</li> <li>10 Patientinnen können mit einer (neo-) adjuvanten Chemotherapie vorbehandelt sein, vorausgesetzt, die letzte Dosis wurde mindestens 12 Monate vor Randomisierung gegeben. Patientinnen müssen von jeder Nebenwirkung genesen sein.</li> <li>11 Patientinnen können eine vorangegangene adjuvante Radiotherapie erhalten haben, vorausgesetzt, diese wurde mindestens 6 Wochen vor Randomisierung abgeschlossen und die Patientin hat sich von allen reversiblen Nebenwirkungen erholt. Die vorherige Anwendung der Radiotherapie zur Behandlung von Knochenmetastasen ist erlaubt, wenn: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Nicht mehr als 30 % des Knochenmarkes bestrahlt wurde.</li> <li>b. Die Patientin sich von allen reversiblen Nebenwirkungen der Radiotherapie erholt hat.</li> <li>c. Wenn mindestens eine Target/Non-Target-Läsion nicht bestrahlt wurde und diese zur Evaluierung eines Progresses herangezogen werden kann, oder wenn ein eindeutiger Progress nach dem Ende der palliativen Radiotherapie diagnostiziert werden kann.</li> </ol> </li> <li>12 Patientinnen können eine vorangegangene (neo-) adjuvante Hormontherapie erhalten haben, vorausgesetzt, sie haben die Indikation für eine first-line Behandlung mit Letrozol oder Fulvestrant. Ebenfalls ist eine vorangegangene adjuvante Behandlung mit einem anderen Aromatasehemmer erlaubt, wenn diese mindestens 12 Monate</li> </ol>

	<p>zurück liegt.</p> <p>13 Die Behandlung mit Bisphosphonaten ist möglich und wird für Patientinnen mit Knochenmetastasen empfohlen. Wo möglich sollte die Behandlung vor oder innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studientherapie begonnen werden. Die Patientinnen, die eine Bisphosphonat-Therapie beginnen, sollten kritisch dahingehend untersucht werden, ob diese Therapie einen Progress verdecken könnte.</p> <p>14 Bei Patientinnen mit Risiko des Herzversagens (z.B. durch eine Anthrazyclin Vorbehandlung mit <math>\geq 360\text{mg/m}^2</math> Doxorubicin oder einer äquivalenten Dosierung eines anderen Anthrazyclins) muss mittels Echokardiographie oder MUGA Scan die LVEF bestimmt werden und im Normbereich liegen.</p>
<p><b>Ausschlusskriterien</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Das Vorliegen eines Erkrankungsstadiums, das nach Entscheidung des Prüfarztes eine sofortige Chemotherapie notwendig macht.</li> <li>2 Das Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums, das eine operative Sanierung oder eine kurative Bestrahlung notwendig macht.</li> <li>3 Patientinnen unter gerinnungshemmender Therapie.</li> <li>4 Vorgegangene palliative Chemotherapie oder palliative endokrine Therapie. Patientinnen können eine neoadjuvante Chemotherapie oder neoadjuvante Hormontherapie als kurative Behandlung oder als Alternative zu einer adjuvanten Behandlung erhalten haben. Bei einer neoadjuvanten Hormontherapie gelten die gleichen Vorbedingungen wie für eine adjuvante Hormontherapie.</li> <li>5 Vorgegangene Therapie mit anti-VEGF oder eine VEGF-Thyrosinkinase Inhibitoren.</li> <li>6 Vorgeschichte einer Erkrankung die Einfluss haben könnte auf das Studienprotokoll oder die Interpretation der Studiendaten. Patientinnen mit einem nicht-melanomatösen Hauttumor, Carcinomata <i>in situ</i> der Cervix oder einer anderen malignen Erkrankung, die mit einer kurativen Therapie behandelt werden konnten und die innerhalb der letzten 5 Jahre vor Studienbeginn keinen Rückfall erlitten haben, können in diese Studie aufgenommen werden.</li> <li>7 Nachweis von ZNS-Metastasen (die entsprechende Bildgebung darf nicht älter als 4 Wochen sein).</li> <li>8 Vorbestehende motorische oder sensorische Neuropathie mit einem Schweregrad <math>&gt; 2</math> nach NCI-Kriterien, zum Zeitpunkt der Randomisierung.</li> <li>9 Patientinnen, die eine größere Operation, offene Biopsien oder größere traumatische Verletzungen innerhalb der letzten 28 Tage hatten, oder Patientinnen mit einer nicht abgeschlossenen Wundheilung; sowie Patientinnen, für die eine größere Operation im Zeitraum der geplanten Studientherapie vorgesehen ist.</li> <li>10 Kleine chirurgische Interventionen innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung.</li> <li>11 Hämatologie: ANC <math>&lt; 1.5 \times 10^9/\text{L}</math>, Thrombozyten <math>&lt; 100 \times 10^9/\text{L}</math> oder Hb <math>&lt; 10 \text{ g/dL}</math>.</li> <li>12 Eingeschränkte Leberfunktion: Gesamt-Bilirubin <math>&gt; 1.5 \times \text{ULN}</math>, AST und ALT <math>&gt; 2.5 \times \text{ULN}</math> (<math>&gt; 5 \times \text{ULN}</math> bei Patientinnen mit Lebermetastasen).</li> <li>13 Eingeschränkte Nierenfunktion: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Serum Kreatinin <math>&gt; 2.0 \text{ mg/dL}</math> oder <math>177 \mu\text{mol/L}</math>.</li> <li>b. Proteinurie: Urinstick <math>&gt; 2+</math>, Patientinnen mit einem Wert <math>\geq 2+</math> benötigen in einem 24h - Urin einen Proteingehalt <math>\leq 1\text{g}</math>.</li> </ol> </li> <li>14 Dauerbehandlung mit oral verabreichten Kortikosteroiden (<math>\geq 10 \text{ mg/Tag}</math> an Methylprednisolon oder entsprechendes Äquivalent). Die Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden ist erlaubt.</li> <li>15 Dauerbehandlung mit Acetylsalicylsäure (<math>&gt; 325 \text{ mg/Tag}</math>) oder Clopidogrel (<math>&gt; 75 \text{ mg/Tag}</math>).</li> <li>16 Unkontrollierter Bluthochdruck (systolisch <math>&gt; 150 \text{ mm Hg}</math> und/oder diastolisch <math>&gt; 100 \text{ mm Hg}</math>) oder eine klinisch signifikante Herz- oder Gefäßerkrankung, z.B. Z. n. Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung, koronare Herzkrankheit oder Z. n. Herzinfarkt innerhalb 6 Monaten vor Randomisierung, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz (<math>\geq \text{NYHA II}</math>) oder schwere Arrhythmien, die medikamentös nicht kontrolliert werden können oder die mit der Studienbehandlung interferieren könnten.</li> </ol>

	<p>17 Z. n. oder bekannte Blutungsneigung oder Koagulopathie mit erhöhtem Blutungsrisiko.</p> <p>18 Z. n. abdominaler Fistel, gastrointestinalem Durchbruch oder intraabdominalem Abszess innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung.</p> <p>19 Akute Infektionen, die zum Zeitpunkt der Randomisation bestehen und einer intravenösen antibiotischen Therapie bedürfen.</p> <p>20 Eine nicht abgeschlossene Wundheilung, aktiver Magenerkrankung, Ösophagus-Varizen.</p> <p>21 Andere Erkrankungen psychischer oder metabolischer Art, die aufgrund der körperlichen oder Laboruntersuchung diagnostiziert werden und begründete Hinweise für einen Verdacht auf eine Krankheit geben, die eine Kontraindikation für die Studie darstellen, oder die die Compliance der Patientin bezüglich Routine-Verfahren der Studie beeinträchtigen könnte, oder die ein erhöhtes Risiko für eine Behandlungskomplikation des Patienten bedeuten könnte.</p> <p>22 Behandlung mit einer anderen experimentellen Medikation innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung und/oder Teilnahme an einer anderen experimentellen klinischen Studie.</p> <p>23 Bekannte Hypersensitivitätsreaktion gegen eine der Prüfsubstanzen oder einen ihrer Inhaltsstoffe.</p> <p>24 Hypersensitivität gegenüber Inhaltsstoffen von ovariellen Hamsterzellen (CHO, Chinese hamster ovary cells) oder gegenüber humanen oder humanisierten rekombinanten Antikörpern.</p>
<b>Statistik</b>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt dieser Studie. Entsprechend der folgenden Voraussetzungen müssen 378 Patientinnen rekrutiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekrutierungszeit 21 Monate</li> <li>• Follow-Up 24 Monate</li> </ul> <p>Bei Verwendung eines 2-seitigen log-rank Tests auf dem 5% Signifikanzniveau werden 344 Patientinnen benötigt (172 pro Arm) um 270 Ereignisse nachweisen zu können. Hierbei liegt die Power bei 80% zum Nachweis einer Hazard Ratio von 0.69 (entsprechend einem PFS Median von 9 Monaten im Kontrollarm (Letrozol oder Fulvestrant als Monotherapie) und 13 Monaten im Bevacizumab Arm).</p> <p>Bei Berücksichtigung eines Gesamtverlusts von 10% erhöht sich die Zahl der Studienteilnehmerinnen von 344 auf 378. Eine Safety-Zwischenauswertung wird durchgeführt, nachdem 63 Patientinnen pro Arm die Behandlung abgeschlossen haben.</p>
<b>Zahl der Patientinnen / Zentren</b>	378 Patientinnen in ca. 60 Zentren, hiervon 189 Patientinnen in Deutschland
<b>Einschlusszeit</b>	Einschlussdauer: Q IV 2007 – Q IV 2010. Follow Up erwartet: Q IV 2012
<b>Follow Up</b>	Patientinnen werden in Visiten alle 15 Wochen und insgesamt bis zu 24 Monaten nach Einschluss der letzten Patientin in Follow-Up Untersuchungen erfasst werden, um einen Progress der Krankheit, und ggf. ein mögliches Versterben erheben zu können.
<b>Finale Analyse</b>	Ende der Studie : Q I 2014