



**Eine randomisierte Phase II-(III) Studie zur Untersuchung der Wirkung von Epirubicin plus Cyclophosphamide (EC) oder CMF im Vergleich zu Nab-Paclitaxel plus Capecitabine als adjuvante Chemotherapie bei fitten, älteren Patienten mit erhöhten Rezidivrisiko bei einem primären Karzinom der Brust**

**ICE II**

**GBG 52**

**EudraCT No.: 2008–003995-23**

**A Study of the German Breast Group (GBG)**

**Zusammenfassung des Prüfplans (Amendment 1 Version 2 11.06.2010)**

**Protocol Board GBG**

Dr. B. Conrad, Kassel

PD Dr. C. Denkert, Berlin (Pathology)

Dr. H. Eidtmann, Kiel

Prof. Dr. W. Eiermann, München

Prof. Dr. N. Harbeck, München

Prof. Dr. J. Huober, St. Gallen (CH)

Prof. Dr. C. Jackisch, Offenbach

PD Dr. S. Loibl, Neu-Isenburg

Prof. Dr. H.-J. Lück, Hannover

Prof. Dr. G. von Minckwitz, Neu-Isenburg  
(Coordinating Investigator AMG)

Prof. Dr. V. Möbus, Frankfurt / Main

PD Dr. T. Reimer, Rostock

Prof. Dr. E. Stickeler, Freiburg

PD Dr. A. Rody, Frankfurt

Information and data included in this protocol contain trade secrets and privileged or confidential information which is the property of the GBG Forschungs GmbH. No person is authorized to make it public without the written permission of the GBG Forschungs GmbH. 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.

## DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG PHASE II

<b>Titel der Studie</b>	<b>Eine randomisierte Phase II-(III) Studie zur Untersuchung der Wirkung von Epirubicin plus Cyclophosphamid (EC) oder CMF im Vergleich zu Nab-Paclitaxel plus Capecitabin als adjuvante Therapie bei fitten, älteren Patient/innen mit erhöhtem Rezidivrisiko bei einem primären Karzinom der Brust</b>
<b>Studiencode EudraCT-Nr.</b>	ICE II / GBG 52 EudraCT-Nr.: 2008-003995-23
<b>Sponsor</b>	GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
<b>Rationale</b>	<p>Obwohl etwa 50% der neuen Brustkrebsdiagnosen bei Patienten über 65 Jahren gestellt werden, sind ältere Patient/innen weiterhin in klinischen Prüfungen unterrepräsentiert und damit auch unterversorgt. Aktuelle Daten von Muss et al. konnten zeigen, dass eine Polychemotherapie mit AC oder CMF der alleinigen Therapie mit Capecitabine überlegen ist. Insbesondere profitieren die Patient/innen mit Hormonrezeptor negativem Tumor von der Polychemotherapie.</p> <p>Das primäre Ziel der ICE II Studie ist der Vergleich der Compliance und der Toxizitäten bei älteren Patient/innen, die entweder nur mit Epirubicin plus Cyclophosphamid (EC) oder CMF, oder mit der Kombination aus Capecitabin und Nab-Paclitaxel in der adjuvanten Therapie behandelt werden.</p>
<b>Ziele Phase II:</b>	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der Compliance und der Toxizitäten zwischen entweder nur Epirubicin plus Cyclophosphamid oder CMF (EC/CMF) mit der Kombination aus Capecitabin und Nab-Paclitaxel (PX).</li> </ul> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des krankheitsfreien Überlebens (DFS) und Fernmetastasen freien Überlebens (DDFS) zwischen Epirubicin plus Cyclophosphamid oder CMF (EC/CMF) mit der Kombination von Capecitabin und Nab-Paclitaxel (PX).</li> <li>• Vergleich des Gesamt-Überlebens (OS) zwischen Epirubicin plus Cyclophosphamid oder CMF (EC/CMF) mit der Kombination von Capecitabin und Nab-</li> </ul>

	<p>Paclitaxel (PX).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Wirksamkeit der Therapie in Untergruppen entsprechend den klinischen Stratifikations-Faktoren.</li> <li>• Bestimmung der Prognosefaktoren im Tumorgewebe der Primäroperation und deren Korrelation mit dem Behandlungserfolg.</li> <li>• Vergleich der geriatrischen Erhebungsscores (Charlson, VES-13, IADL, G8) zwischen Baseline und Ende der Therapie.</li> </ul>
<b>Studiendesign</b>	Multizentrische, nicht verblindete, randomisierte Phase II-(III) Studie
<b>Behandlung</b>	<p>Patient/innen werden randomisiert zu entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 Zyklen EC an Tag 1 q22 oder 6 Zyklen CMF an Tag 1 und 8 q29</li> </ul> <p>oder zu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Zyklen Nab-Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15 q22 mit jeweils einer Woche Pause jede 6. Woche in Kombination mit Capecitabin 2000 mg/m<sup>2</sup>, Tag 1 - 14 p.o., alle drei Wochen für 6 Zyklen.</li> </ul>
<b>Unterstützende Behandlung</b>	5-HT-3 Antagonisten, Aprepitant, Metoclopramid oder Alizaprit in Kombination mit Kortikosteroiden zur antiemetischen Prophylaxe gemäß den aktuellen Leitlinien.
<b>Teilnahmekriterien</b>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eine schriftliche Einverständniserklärung muss für alle prüfplanspezifischen Verfahren vor Beginn der klinischen Prüfung eingeholt werden.</li> <li>2. Die vollständige Baseline Dokumentation muss an die GBG Forschungs GmbH geschickt werden.</li> <li>3. Histologisch gesichertes primäres uni- oder bilaterales Mammakarzinom.</li> <li>4. Weibliche und männliche Brustkrebspatient/innen im Alter zum Zeitpunkt der histologischen Diagnose und axillärer Dissektion <math>\geq 65</math> Jahren.</li> <li>5. Adäquate operative Entfernung des Tumors. Die Resektionsränder der endgültigen Operation müssen histologisch frei sein und <math>\geq 10</math> axilliäre Lymphknoten entfernt worden sein. Eine „Sentinel Node“ Biopsie ist erlaubt, falls der „Sentinel Node“ nicht befallen ist.</li> </ol>

	<p>6. Nach kompletter Diagnostik kein Nachweis auf Fernmetastasen.</p> <p>7. Nodal positive Patient/innen pN2/3 (<math>\geq 4</math> befallenen LK) oder mit einem pT3/4 Tumor, unabhängig von zusätzlichen Risikofaktoren.</p> <p>8. Nodal-positive Patient/innen pN1 und nodal-negativen Patient/innen (0-3 befallene LK) mit einem T1/2 Tumor und einem erhöhten Risiko gemäß der klinisch-pathologisch oder uPA/PA1-1 Kriterien.</p> <p>9. ECOG Performance Status <math>\leq 2</math> (unabhängig von durch den Brustkrebs verursachten Einschränkungen).</p> <p>10. Charlson Scale <math>\leq 2</math>.</p> <p>11. Eine Lebenserwartung von mind. 5 Jahren (unabhängig von der Diagnose Mammakarzinom).</p> <p>12. Patienten müssen für die Behandlung und die Nachbehandlung erreichbar sein.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Bekannte Hypersensitivität gegen Studienmedikation oder deren Inhaltsstoffe oder ein bekannter Mangel der Dihydropyrimidin- Dehydrogenase (DPD).</p> <p>2. Patient/innen mit niedrigen Risiko gemäß der Risikoabschätzung</p> <p>3. Eingeschränkte Organfunktionen einschließlich:  Leukozyten <math>&lt; 3,5</math> G/l, Thrombozyten <math>&lt; 100</math> G/l, Kreatinin oder Bilirubin über Normalwerten, (1,25 über den oberen Normwert), Kreatinin-Clearance (kalkuliert nach Cockcroft-Gault) unter 50 ml/min, nicht behandelte kardiale Dysfunktion, bzw. schwere oder relevante Begleiterkrankung, die mit vorgesehener Behandlung oder Studienteilnahme kollidieren.</p> <p>4. Anamnestisch bekannte oder aktuell bestehende Begleiterkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• existierende motorische oder sensorische Neuropathien Grad 2 nach NCI-CTC Kriterien;</li> <li>• anamnestisch bekannte relevante neurologische oder psychiatrische Erkrankungen z.B. Psychosen, Demenz oder Krampfanfälle welche eine korrekte Einverständniserklärung und Studienteilnahme verhindern;</li> <li>• bekannte oder vermutete kongestive Herzinsuffizienz (<math>&gt;</math>NYHA I) und/oder koronare</li> </ul>
--	--

	<p>Herzerkrankung, Angina Pectoris welche eine entsprechende Medikation benötigt, vorheriger Myokardinfarkt, Beweise für einen transmuralen Infarkt im EKG, schlecht eingestellter Bluthochdruck (z.B. RR &gt; 150/100 mmHg bei Behandlung mit zwei Blutdruckpräparaten), Arrhythmien welche eine permanente Behandlung benötigen, klinisch relevante Herzklappenerkrankungen;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatinine-Clearance niedriger als 50 ml/min;</li> <li>• jeder maligner Zweittumor, mit einem ereignisfreien Überleben von weniger als 5 Jahren vor Einschluß, ausser kurativ behandelten Hautbasaliom und in situ Karzinom der Zervix.</li> </ul> <p>5. Zeit seit der axillären Dissektion &gt; 3 Monate.</p> <p>6. Lokal fortgeschrittener, inoperabler Brustkrebs.</p> <p>7. Vorheriges invasives Karzinom der Brust.</p> <p>8. Vorherige Chemotherapie bei einer malignen Erkrankung.</p> <p>9. Gleichzeitige spezifische systemische antitumorale Therapie oder experimentelle Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate.</p> <p>10. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit nicht zugelassenen Prüfsubstanzen innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn.</p> <p>11. Gleichzeitige Behandlung mit Virostatika wie Sorivudin oder Derivaten z.B. Brivudin, Aminoglykoside, Antikoagulantien (Heparin, Warfarin, ASS (z.B. Aspirin®) in einer Dosierung von &gt; 325 mg/Tag oder Clopidogrel in einer Dosierung von &gt; 75 mg/Tag).</p>
<b>Auswertungskriterien</b>	
<b>Endpunkte Wirksamkeit (Efficacy)</b>	<p>- Jedes Lokalrezidiv, jeder kontralaterale Zweittumor, Fernmetastasen, sekundäre Malignome und das Versterben des Patienten seit Randomisierung.</p> <p>- Jede Fernmetastase, sekundäre Malignome und das Versterben des Patienten seit Randomisierung.</p> <p>- Versterben des Patienten seit Randomisierung.</p>
<b>Sicherheit und Verträglichkeit (Safety)</b>	<p>Unerwartete Ereignisse werden nach den NCI-CTC Kriterien bewertet.</p> <p>Beim Auftreten von Grad &gt; 2 Toxizitäten siehe "dose modification".</p>

<b>Statistik</b>											
<b>Fallzahlschätzung</b>	<p>Das primäre Studienziel ist der Vergleich der Compliance und der Toxizitäten zwischen einer Monotherapie mit Epirubicin plus Cyclophosphamide oder CMF (EC/CMF) mit der Kombination aus Capecitabine und Nab-Paclitaxel (PX).</p> <p>Die Fallzahl der Phase II beträgt 400 Patienten (jeweils 200 Patienten pro Behandlungsarm).</p> <p>Eine erste Safety Zwischenauswertung ist geplant, nachdem die ersten 200 Patienten alle Zyklen der Chemotherapie abgeschlossen haben.</p> <p>Das Auftreten von Dosisreduktionen, Verschiebung der Medikamenteneinnahme, Unterbrechungen der Medikamenteneinnahme sowie auftretende Grad 3/4 Toxizitäten (hämatologische und nicht-hämatologische) werden vom IDMC überprüft. Zu diesem Zeitpunkt wird dem IDMC auch eine erste Zwischenanalyse der ICE I Studie vorliegen. Gemäß der IDMC Empfehlung wird die Studie entweder gestoppt oder die Behandlung modifiziert oder die Studie zu einer Phase III Studie erweitert (s. Kapitel 18). Hier wird dann das krankheitsfreie Überleben als primärer Endpunkt verwendet.</p> <p>Die Stratifizierung erfolgt bei der Randomisierung nach teilnehmenden Zentren, Risikoabschätzung (pT3/4 oder klinisch-pathologisch oder uPA/PAI-1), Alter (65-69, 70-80, 80+) und ER/PR/HER2 Status (ER-/PR-/HER2- vs. HER2+ vs. ER+ und/oder PR+/HER2-).</p>										
<b>Geplante Anzahl der Zentren</b>	Phase II: 40-140										
<b>Geplante Anzahl der Patienten</b>	Phase II: 400										
<b>Rekrutierung</b>	Phase II: 1 Quartal 2009 bis März 2010										
<b>Follow-Up</b>	54 Monate										
<b>Timelines</b>	<table> <tr> <td>Beginn der Rekrutierung</td> <td>Mai 2009</td> </tr> <tr> <td>Last Patient in (Phase II):</td> <td>Januar 2011</td> </tr> <tr> <td>Last Patient out (Phase II):</td> <td>Juli 2011</td> </tr> <tr> <td>Erste Safety Zwischenanalyse (Phase II):</td> <td>Dezember 2010</td> </tr> <tr> <td>Safety Endauswertung (Phase II):</td> <td>Mai 2012</td> </tr> </table>	Beginn der Rekrutierung	Mai 2009	Last Patient in (Phase II):	Januar 2011	Last Patient out (Phase II):	Juli 2011	Erste Safety Zwischenanalyse (Phase II):	Dezember 2010	Safety Endauswertung (Phase II):	Mai 2012
Beginn der Rekrutierung	Mai 2009										
Last Patient in (Phase II):	Januar 2011										
Last Patient out (Phase II):	Juli 2011										
Erste Safety Zwischenanalyse (Phase II):	Dezember 2010										
Safety Endauswertung (Phase II):	Mai 2012										

**DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG PHASE III**

<b>Titel der Studie</b>	<b>Eine randomisierte Phase II-(III) Studie zur Untersuchung der Wirkung von Epirubicin plus Cyclophosphamid (EC) oder CMF im Vergleich zu Nab-Paclitaxel plus Capecitabin als adjuvante Therapie bei fitten, älteren Patient/innen mit erhöhtem Rezidivrisiko bei einem primären Karzinom der Brust</b>
<b>Studiencode EudraCT-Nr.</b>	ICE II / GBG 52 EudraCT-Nr.: 2008-003995-23
<b>Sponsor</b>	GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
<b>Rationale</b>	Obwohl etwa 50% der neuen Brustkrebsdiagnosen bei Patienten über 65 Jahren gestellt werden, sind ältere Patient/innen weiterhin in klinischen Prüfungen unterrepräsentiert und damit auch unterversorgt. Aktuelle Daten von Muss et al. konnten zeigen, dass eine Polychemotherapie mit AC oder CMF der alleinigen Therapie mit Capecitabine überlegen ist. Insbesondere profitieren die Patient/innen mit Hormonrezeptor negativen Tumor von der Polychemotherapie.
<b>Ziele Phase III:</b>	<p><u>Primäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des krankheitsfreien Überlebens (DFS) zwischen Epirubicin plus Cyclophosphamid oder CMF (EC/CMF) mit der Kombination von Capecitabin und Nab-Paclitaxel (PX).</li> </ul> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der Compliance und der Toxizitäten zwischen entweder nur Epirubicin plus Cyclophosphamid oder CMF (EC/CMF) mit der Kombination aus Capecitabin und Nab-Paclitaxel (PX).</li> <li>• Vergleich des Fernmetastasen freien Überlebens (DDFS) zwischen Epirubicin plus Cyclophosphamid oder CMF (EC/CMF) mit der Kombination von Capecitabin und Nab-Paclitaxel (PX).</li> <li>• Vergleich des Gesamt-Überlebens (OS) zwischen Epirubicin plus Cyclophosphamid oder CMF (EC/CMF) mit der Kombination von Capecitabin und Nab-Paclitaxel (PX).</li> <li>• Untersuchung der Wirksamkeit der Therapie in Untergruppen entsprechend den klinischen Stratifikations-Faktoren.</li> <li>• Bestimmung der Prognosefaktoren im Tumorgewebe der Primäroperation und deren Korrelation mit dem Behandlungserfolg.</li> <li>• Vergleich der geriatrischen Erhebungsscores (Charlson, VES-13,</li> </ul>

	IADL, G8) zwischen Baseline und Ende der Therapie.
<b>Studiendesign</b>	Multizentrische, nicht verblindete, randomisierte Phase II-(III) Studie
<b>Behandlung</b>	<p>Patient/innen werden randomisiert zu entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 Zyklen EC an Tag 1 q22 oder 6 Zyklen CMF an Tag 1 und 8 q29</li> </ul> <p>oder zu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Zyklen Nab-Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15 q22</li> </ul> <p>mit jeweils einer Woche Pause jede 6 Wochen in Kombination mit Capecitabin 2000 mg/m<sup>2</sup>, Tag 1 - 14 p.o., alle drei Wochen für 6 Zyklen.</p>
<b>Unterstützende Behandlung</b>	5-HT-3 Antagonisten, Aprepitant, Metoclopramid oder Alizaprit in Kombination mit Kortikosteroide zur antiemetischen Prophylaxe gemäß den aktuellen Leitlinien.
<b>Teilnahmekriterien</b>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eine schriftliche Einverständniserklärung muss für alle prüfplanspezifischen Verfahren vor Beginn der klinischen Prüfung eingeholt werden.</li> <li>2. Die vollständige Baseline Dokumentation muss an die GBG Forschungs GmbH geschickt werden.</li> <li>3. Histologisch gesichertes primäres uni- oder bilaterales Mammakarzinom.</li> <li>4. weibliche und männliche Brustkrebspatient/innen im Alter zum Zeitpunkt der histologischen Diagnose und Axilladisektion <math>\geq 65</math> Jahren.</li> <li>5. Adäquate operative Entfernung des Tumors. Die Resektionsränder der endgültigen Operation müssen histologisch frei sein und <math>\geq 10</math> axilliäre Lymphknoten entfernt worden sein. Eine „Sentinal Node“ Biopsie ist erlaubt, falls der „Sentinal Node“ nicht befallen ist.</li> <li>6. Nach kompletter Diagnostik kein Nachweis auf Fernmetastasen.</li> <li>7. Nodal positive Patient/innen pN2/3 (<math>\geq 4</math> befallenen LK) mit einem pT3/4 Tumor, unabhängig von zusätzlichen Risikofaktoren.</li> <li>8. Nodal-positive Patient/innen pN1 und nodal-negativen Patient/innen (0-3 befallene LK) mit einem T1/2 Tumor und einem erhöhten Risiko gemäß der klinisch-pathologisch oder uPA/PA1-1 Kriterien.</li> <li>9. ECOG Performance Status <math>\leq 2</math> (unabhängig von durch den Brustkrebs verursachten Mammakarzinom).</li> <li>10. Charlson Scale <math>\leq 2</math>.</li> <li>11. Eine Lebenserwartung von mind. 5 Jahren (unabhängig von der Diagnose Mammakarzinom).</li> </ol>



	<p>12. Patienten müssen für die Behandlung und die Nachbehandlung 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 (DPD).</li> <li>2. Patient/innen mit niedrigem Risiko gemäß der Risikoabschätzung</li> <li>3. Eingeschränkte Organfunktionen einschließlich: Leukozyten &lt; 3,5 G/l, Thrombozyten &lt; 100 G/l, Kreatinin oder Bilirubin über Normalwerten, (1,25 über den oberen Normwert), Kreatinin-Clearance (kalkuliert nach Cockcroft-Gault) unter 50 ml/min, nicht behandelte kardiale Dysfunktion, bzw. schwere oder relevante Begleiterkrankung die mit vorgesehener Behandlung oder Studienteilnahme kollidieren.</li> <li>4. Anamnestisch bekannte oder aktuell bestehende Begleiterkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• existierende motorische oder sensorische Neuropathien Grad 2 nach NCI-CTC Kriterien;</li> <li>• anamnestisch bekannte relevante neurologische oder psychiatrische Erkrankungen z.B. Psychosen, Demenz oder Krampfanfälle welche eine korrekte Einverständniserklärung und Studienteilnahme verhindern;</li> <li>• bekannte oder vermutete kongestive Herzinsuffizienz (&gt;NYHA I) und/oder eine koronare Herzerkrankung, Angina Pectoris welche eine entsprechende Medikation benötigt, vorheriger Myokardinfarkt, Beweise für einen transmuralen Infarkt im EKG, schlecht eingestellter Bluthochdruck (z.B. RR &gt; 150/100 mmHg bei Behandlung mit zwei Blutdruckpräparaten), Arrhythmien welche eine permanente Behandlung benötigen, klinisch relevante Herzklappenerkrankungen;</li> <li>• Kreatinine-Clearance niedriger als 50 ml/min;</li> <li>• jeder maligner Zweittumor, mit einem ereignisfreien Überleben von weniger als 5 Jahren vor Einschluß, ausser kurativ behandelten Hautbasaliom und in situ Karzinom der Zervix.</li> </ul> </li> <li>5. Zeit der axillären Dissektion &gt; 3 Monate.</li> <li>6. Lokal fortgeschrittener, inoperabler Brustkrebs.</li> <li>7. Vorheriges invasives Karzinom der Brust.</li> <li>8. Vorherige Chemotherapie bei einer malignen Erkrankung.</li> <li>9. Gleichzeitige spezifische systemische antitumorale Therapie oder experimentelle Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate.</li> <li>10. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit nicht zugelassenen Prüfsubstanzen innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn.</li> </ol>
--	---

	11. Gleichzeitige Behandlung mit Virostatika wie Sorivudin oder Derivaten z.B. Brivudin, Aminoglykoside, Antikoagulantien (Heparin, Warfarin, ASS (z.B. Aspirin®) in einer Dosierung von > 325 mg/Tag oder Clopidogrel in einer Dosierung von > 75 mg/Tag).
<b>Auswertungs-kriterien</b>	
<b>Endpunkte Wirksamkeit (Efficacy)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jedes Lokalrezidiv, jeder kontralaterale Zweittumor, Fernmetastasen, sekundäre Malignome und das Versterben des Patienten seit Randomisierung.</li> <li>- Jede Fernmetastase, sekundäre Malignome und das Versterben des Patienten seit Randomisierung.</li> <li>- Versterben des Patienten seit Randomisierung.</li> </ul>
<b>Sicherheit und Verträglichkeit (Safety)</b>	Unerwartete Ereignisse werden nach den NCI-CTC Kriterien bewertet. Beim Auftreten von Grad > 2 Toxizitäten siehe “dose modification“.
<b>Statistik</b>	
<b>Fallzahl-schätzung</b>	<p>Gegenwärtig wird für die Phase III Studie postuliert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Da es zur Gesamtprognose von älteren Patienten mit Mamma-karzinom keine veröffentlichten Daten gibt, muss auf die Meta-Analyse der EBCTCG und die zu erwartenden Daten der ICE I Studie zugegriffen werden. Es wird ein Fünf-Jahres krankheitsfreies Überleben von 70% postuliert.</li> <li>• Es wird eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (EFS) auf 76,5% bei den Patienten, die P+X erhalten zu beobachten sein.</li> <li>• Die Fehlerwahrscheinlichkeit für ein falsch-positives Ergebnis (<math>\alpha</math>) ist gleich 5%, unter Anwendung eines zweiseitigen Signifikanztestes.</li> <li>• Die Fehlerwahrscheinlichkeit für ein falsch negatives Ergebnis (<math>\beta</math>) ist gleich 20%, d.h. die Power der Studie ist gleich 80% für den Nachweis eines Unterschiedes.</li> <li>• Exponentielle Drop out rate von 5%</li> <li>• Die Rekrutierungsdauer beträgt 42 Monate.</li> <li>• Die Nachbehandlung (follow-up period) beträgt 54 Monate.</li> </ul> <p>Die Gesamtzahl der benötigten Patienten in dieser Studie, um 344 Ereignisse zu beobachten, beträgt 1458 (d.h. 729 Patienten in jedem Arm).</p> <p>Die Stratifizierung erfolgt bei der Randomisierung nach teilnehmenden Zentren, Risikoabschätzung (pT3/4 oder klinisch-pathologisch oder uPA/PAI-1), Alter (65-69, 70-80, 80+) und ER/PR/HER2 Status (ER-/PR-/HER2- vs. HER2+ vs. ER+ und/oder PR+/HER2-).</p>

<b>Geplante Anzahl der Zentren</b>	Phase III 40-140	
<b>Geplante Anzahl der Patienten</b>	Phase III: 1058 (zusätzliche 400 Patienten der Phase II werden in die finale Analyse mit aufgenommen)	
<b>Rekrutierung</b>	Phase III: bis März 2013	
<b>Follow-Up</b>	54 Monate	
<b>Timelines</b>	Beginn der Rekrutierung	Mai 2009
	Last patient in (Phase II)	Januar 2011
	Last patient in (Phase III)	Januar 2014
	Last patient out (Phase III) :	Juli 2014
	Safety Auswertung Phase III	November 2014
	Finale efficacy Auswertung:	2019