



**A randomized phase III study to determine the efficacy of a taxane and bevacizumab with or without capecitabine as first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer**

**TABEA**

**GBG 43**

**EudraCT No.: 2008-003997-17**

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

**Zusammenfassung des Prüfplans (Version FINAL V2 16.02.2009)**

**Protocol Board GBG**

Dr. J. Bischoff, Magdeburg	PD Dr. S. Loibl, Neu-Isenburg
PD Dr. C. Denkert, Berlin (Pathology)	Prof. Dr. N. Maas, Kiel
Prof. Dr. N. Harbeck, München	Prof. Dr. G. von Minckwitz, Frankfurt
Dr. S. Kümmel, Essen	Prof. Dr. A. Schneeweiss, Heidelberg
Prof. Dr. H.-J. Lück, Hannover	Dr. K. Schwedler, Frankfurt
(Coordinating Investigator AMG)	Dr. L. Lübke, Hannover

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.

CONFIDENTIAL

**DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG**

<b>Titel der Studie</b>	<b>Eine randomisierte Phase III Studie zur Bestimmung der Effektivität von Taxane und Bevacizumab ± Capecitabin als Erstlinientherapie der Patientinnen mit HER2-negativem metastasierten Brustkrebs</b>
<b>Studiencode EudraCT-Nr.</b>	TABEA / GBG 43 EudraCT-Nr.: 2008-003997-17
<b>Sponsor</b>	GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
<b>Rationale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel und Bevacizumab zeigten eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zum Paclitaxel als Monotherapie. Auch die Kombination aus Docetaxel und Bevacizumab ergab in der AVADO Studie ein signifikant besseres PFS. Darüber hinaus bestätigte diese Studie die Dosierung von Bevacizumab auf 15 mg/kg KG.</li> <li>• Die Behandlung des metastasierten Brustkrebses ist häufig auf Polychemotherapien basiert. Die Addition von Bevacizumab zu zwei zytotoxischen Medikamenten soll weiterhin untersucht werden, um die weitere Therapieoptimierung zu ermöglichen.</li> <li>• Docetaxel und Capecitabin zeigten ein signifikant besseres Überleben bei Patienten mit MBC, daher ist diese Kombination ein angemessener Kandidat für ein neues Design aus einem „targeted“ Medikament und Polychemotherapie.</li> <li>• Die Dosis von Capecitabin 1800 mg/m<sup>2</sup> und Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> zeigt eine gute Verträglichkeit.</li> <li>• Die Kombination aus Paclitaxel und Capecitabin ist gut verträglich und zeigte ein PFS von 10,3 Monate.</li> <li>• Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> als Monotherapie des metastasierten Brustkrebses (MBC) zeigt ein ungünstiges Toxizitätsprofil. 75 mg/m<sup>2</sup> werden im klinischen Alltag besser toleriert. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen sollen beide Therapiearme (DBX vs. DB) gleiche Docetaxel-Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> beinhalten.</li> </ul>
<b>Studienziele:</b>	
<b>Primäres Ziel</b>	Bestimmung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Patient/innen mit MBC, nach einer Behandlung mit TBX oder TB.

<p><b>Sekundäre Ziele</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der Ansprechrate (ORR) und -Dauer in beiden Behandlungsarmen.</li> <li>• Bestimmung der Zeit bis zur Progression (TTP) in beiden Behandlungsarmen.</li> <li>• Bestimmung des klinischen Vorteils (CB), definiert als CR, PR oder SD <math>\geq</math>24 Monate in beiden Behandlungsarmen.</li> <li>• Bestimmung der Gesamtüberlebensrate (OS-Rate) 3 Jahren nach „Last-Patient-In“.</li> <li>• Bestimmung des PFS und TTP-Ansprechraten bei Patientinnen <math>\geq</math>65. LJ.</li> <li>• Bestimmung der Toxizitäten und der Compliance in jedem Behandlungsarm.</li> <li>• Untersuchung der prädikativen Bedeutung verschiedener Serummarkern, wie z.B. VEGF.</li> </ul>
<p><b>Schemata</b></p>	<p>Prospektive, randomisierte, offene Phase III Studie zur Bestimmung der Effektivität der Kombination von Taxane und Bevacizumab mit/ohne Capecitabin in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Brustkrebses.</p> <p>Alle Patientinnen erhalten eine Standardmedikation von Taxane und Bevacizumab (TB).</p> <p>Folgende Taxane-Schemata sind erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. d1 q d22 oder</li> <li>• Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1, 8, 15 q 22</li> </ul> <p>Die Taxane werden in Kombination mit Bevacizumab 15 mg/kg i.v. d1 q d22 bis zum Progress, schwerwiegenden, unzumutbarer Toxizitäten, Patientenwunsch oder Zurückziehen der Einwilligungserklärung gegeben.</p> <p>Die Studienmedikation soll bis zum Fortschreiten der Erkrankung (PD) oder bis zum Auftreten schwerwiegenden, unzumutbaren Toxizitäten durchgeführt werden. Im Falle unzumutbaren Toxizitäten unter eine oder zwei Studienmedikation in dem TBX-Behandlungsarm oder Bevacizumab werden die nach Meinung des Prüfarztes verantwortlichen Medikamente abgesetzt. Die übrigen Medikamente werden weiter konform Studienprotokoll fortgeführt. Falls die Chemotherapie vor dem PD abgesetzt sein wird, sollte die Bevacizumab-Therapie bis zum PD oder unzumutbaren Toxizitäten gegeben werden.</p>

	<p>Randomisierte Zuteilung der Patientinnen zu einer simultanen Behandlung mit Capecitabin zu TB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabin 1800 mg/m<sup>2</sup> täglich in 2 Gaben, d 1-14, q d 22 (TXB).</li> <li>• Kein Capecitabin (TB).</li> </ul> <p>Stratifizierung der Randomisierung anhand:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zentrum.</li> <li>• Rezeptorstatus (ER und PgR negative vs. andere).</li> <li>• Geplante Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel.</li> <li>• Krankheitsfreie Zeit &lt; oder &gt; 12 Monate.</li> </ul>
<b>Unterstützende Behandlung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel + Capecitabin: Antiemetika: Dexamethasone, 5-HT<sub>3</sub>. Antiallergika: Clemastin, Ranitidin.</li> <li>• Docetaxel + Capecitabine: Antiemetika: Dexamethasone, 5HT<sub>3</sub>-inhibitors.</li> <li>• Während der Chemotherapie: G-CSF (Pegfilgrastim, Filgrastim) and antibiotics (Ciprofloxacin) als sekundäre Prophylaxe.</li> </ul>
<b>Teilnahmekriterien</b>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alter ≥ 18 Jahre.</li> <li>2. Weibliche und männliche Patienten.</li> <li>3. Eine schriftliche Einwilligungserklärung liegt für alle vorgesehenen Prozesse gemäß den lokalen gesetzlichen Bestimmungen vor Beginn der klinischen Studie vor.</li> <li>4. Die Baseline-Dokumentation liegt bei der GBG Forschungs GmbH vollständig vor.</li> <li>5. ECOG-Status 0-2.</li> <li>6. Histologisch gesichertes HER-2 negatives Mammakarzinom</li> <li>7. Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium, das nicht operabel ist und nicht radiotherapiert werden kann.</li> <li>8. Patienten müssen, entsprechend der PFS Endpunkt modifizierten RECIST Kriterien, messbare oder auch nicht messbare Ziel - evaluierbare Läsionen aufweisen. Komplette Staging-Untersuchungen innerhalb von 4 Monaten vor Registrierung: Für alle Patientinnen müssen eine Röntgen-Thoraxuntersuchung (PA und lateral), Ultraschall oder CT oder MRT des Abdomens, sowie ein Knochenszintigramm durchgeführt werden. Im Falle eines positiven Knochenszintigramms ist eine Röntgenuntersuchung der</li> </ol>

	<p>Knochen durchzuführen. Falls klinisch indiziert, können weitere Untersuchungen durchgeführt werden.</p> <p>9. Folgende Vorbehandlungen des Mammakarzinoms sind erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• (Neo-) Adjuvante Chemotherapie. Falls die (neo)adjuvante Chemotherapie anthrazyklinhaltig war, ist eine maximale, kumulierte Dosis von 360 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin und 720 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin erlaubt. Taxane oder Capecitabin als Teil einer (neo-) adjuvanten vorherige Behandlung sind nur &gt; 6 Monate vor dem Studienbeginn erlaubt.</li><li>• Adjuvante endokrine Therapie</li><li>• Palliative endokrine Therapie</li><li>• Bisphosphonate</li><li>• Immuntherapien</li></ul> <p>10. Abgeschlossene Radiotherapie &gt; 4 Wochen vor dem Studienbeginn, mit vollständiger Erholung. Die Ziel - Läsion muss außerhalb des Bestrahlungsgebietes liegen oder es muss pathologisch ein Progress dokumentiert sein.</p> <p>11. Absoluter Neutrophilenwert (ANC-Wert) <math>\geq 2000</math> Zellen/<math>\mu</math>l, Thrombozyten <math>\geq 100,000</math> Zellen/<math>\mu</math>l.</p> <p>12. Bilirubin <math>\leq 1,5</math> x UNL (oberer Normwert der Institution), Erhöhung der Transaminasen, alkalinen Phosphatasen <math>&lt; 2,5</math> x UNL oder <math>&lt; 5</math> x UNL bei Patientinnen mit Lebermetastasen.</p> <p>13. Kreatinin <math>\leq 1,25</math> x ULN or Kreatinin-Clearance <math>&gt; 50</math> ml/min (Cockroft Gault Formel). Urinstick <math>&lt; 2+</math>, bei Patientinnen mit einem Wert <math>\geq 2+</math> soll ein Proteingehalt <math>&lt; 1</math> g in einem 24h – Urin nachgewiesen werden.</p> <p>14. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen (innerhalb von 14 Tagen vor Studieneintritt, Urin oder Serum). Sie müssen ebenfalls adäquate, nicht hormonelle Kontrazeptiva verwenden</p> <p>15. Patientinnen müssen für die Therapie und das Follow-up bereit und verfügbar sein. Randomisierte Patientinnen müssen am Prüfzentrum oder einem kooperierenden Zentrum behandelt und nachbeobachtet werden.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Bekannte Hypersensitivitätsreaktion gegen eine der Prüfsubstanzen oder einen der Begleitstoffe oder ein bekannter Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Defekt.</li><li>2. Gleichzeitige Immuntherapie oder Hormonbehandlung (antihormonell, kontrazeptiv und/oder Hormonersatztherapie). Eine Therapie mit Bisphosphonaten kann fortgeführt werden.</li></ol>
--	---

	<ol style="list-style-type: none"><li>3. Lebenserwartung &lt; 3 Monate.</li><li>4. Schwerwiegende interkurrente, bzw. physische und psychische Erkrankungen, die mit der geplanten Behandlung kollidieren könnten (inkl. AIDS und schwere akute Infektionen).</li><li>5. Bekannte oder Verdacht auf Herzinsuffizienz (&gt; NYHA I) und /oder koronare Herzerkrankung, medikamentös zu behandelnde Angina pectoris, Z. n. Herzinfarkt, transmurales Herzinfarkt, unkontrollierte arterielle Hypertension (d.h. Blutdruck &gt; 150 / 100 mm Hg unter Therapie mit zwei antihypertensiven Medikamenten) oder Arrhythmien, die eine dauerhafte Therapie erforderlich machen, klinisch relevante Herzklappenerkrankung.</li><li>6. Bestehende, aktive Infektion.</li><li>7. Akutes Magengeschwür; nicht abgeschlossene Wundheilung oder ungeheilte Knochenbrüche.</li><li>8. Z. n. thromboembolischen Erkrankungen, bekannte erbliche Blutungsneigung oder Koagulopathie mit erhöhtem Blutungsrisiko oder antikoagulante Therapie. Aktuelle Behandlung (innerhalb 10 Tage vor erster Gabe von Bevacizumab) mit Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®) bei einer Dosierung von &gt; 325 mg/Tag oder Clopidogrel bei einer Dosierung von &gt; 75 mg/Tag.</li><li>9. Erkrankungen, die gastrointestinale Funktionen angreifen, wie z.B. Malabsorptionssyndrom, Resektion des Magens oder Dünndarms, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa), Z. n. abdominaler Fistel, Magen-Darm-Durchbruch oder intraabdominellen Abszess innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss.</li><li>10. Größere Operation innerhalb der letzten 28 Tage oder Indikation zu einem größeren operativen Eingriff während der Behandlung mit Bevacizumab. Keine kleinen chirurgischen Eingriffe incl. zentralvenöser Katheter innerhalb von 24 Stunden vor Chemotherapie. Parenchymatöse Hirnmetastasen, falls operativ und/oder durch Bestrahlung nicht adäquat behandelt (keine komplette Remission der Symptomatik und Kortikoide-Bedarf).</li><li>11. Gehirnmetastasen außer bei adäquater Kontrolle durch Operation und/oder Radiotherapie mit vollständigen Verlust der Symptome und dem Absetzen aller Steroide.</li><li>12. Maligne Erkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre, die die Diagnose oder Erhebung des metastasierten Mammakarzinoms verhindern bzw. erschweren könnten.</li><li>13. Gleichzeitige experimentelle Behandlung mit nicht zugelassenen Substanzen. Teilnahme an klinischen Studien mit nicht zugelassenen Substanzen 30 Tage vor Studieneintritt.</li></ol>
--	---

	<p>14. Momentane Behandlung mit Virostatika wie Sorivudine oder Analoga wie Brivudine.</p> <p>15. Schwangere oder stillende Patientinnen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate nicht-hormonelle Kontrazeption (Barriere-Methoden, intrauterine kontrazeptive Pessare, Sterilisierung) während der Studientherapie anwenden.</p> <p>16. Patienten, denen es nicht möglich ist eine Einverständniserklärung abzugeben (definiert im AMG §40 Abs.1 Satz3 Nr.3 Buchst. a).</p>
<b>Auswertekriterien</b>	
<b>Wirksamkeit</b>	<p>Die Bestimmung des progressionsfreien Überlebens bei Patientinnen mit MBC nach einer Behandlung mit TBX oder TB ist der primäre Endpunkt der Studie und definiert als der Zeitraum zwischen der Randomisierung und einem dokumentierten, krankheitsbezogenen Progress oder dem krankheitsbezogenen Tod. Die Bewertung des Ansprechens der Tumorkläsionen obliegt dem untersuchenden Prüfarzt und wird entsprechend der ‚Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST, PFS-Endpunkt modifiziert)‘ durchgeführt. Diesbezüglich werden fehlende Daten gewertet als ‚kein Ansprechen‘.</p> <p>Die Ansprechdauer wird definiert als der Zeitraum zwischen dem ersten Bekanntwerden eines Ansprechens und dem Datum eines dokumentierten Progresses, des krankheitsbezogenen Todes oder des Widerrufs der Einwilligung.</p> <p>Die klinische Wirksamkeit ist definiert als vollständiges Ansprechen (CR), partielles Ansprechen (PR) oder stabiler Krankheitsverlauf (SD) für mehr als 24 Wochen.</p> <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und Todeszeitpunkt. Patientinnen, die zur Nachbeobachtung nicht zur Verfügung stehen („lost to follow-up“) oder die ihre Einwilligung widerrufen haben, werden hierbei mit dem Datum des letzten Kontakts zensiert.</p>
<b>Sicherheit</b>	<p>Die Toxizität wird bewertet entsprechend der ‚National Cancer Institute Common Terminology Criteria Version 3.0 (NCI-CTC-V3)‘.</p> <p>Zur Bewertung der Compliance werden sämtliche Behandlungsabbrüche, Dosierungsverzögerungen sowie Dosierungs-</p>

	änderungen summarisch aufgelistet.
<b>Statistische Erwägungen</b>	<p>Eine ‚Intent-to-Treat (ITT)‘ – Analyse wird für alle Patientinnen durchgeführt. Zusätzlich wird eine ‚Per-Protocol‘ – Analyse für alle im Sinne der Zulassungskriterien geeigneten Patientinnen durchgeführt.</p> <p>Das primäre Zielkriterium dieser Studie ist das Progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom nach Behandlung mit Taxan / Bevacizumab mit oder ohne Capecitabin.</p> <p>Die Randomisierung wird stratifiziert nach Rezeptorstatus, eingesetzten Taxan und dem krankheitsfreien Intervall.</p> <p>Zur Bewertung der Wirksamkeit und das Sicherheitsprofils ist eine Zwischenauswertung geplant, nachdem 25% der erwarteten Ereignisse aufgetreten sind (96 events) oder wenn 50% der Patient/innen rekrutiert wurden (216 patient/innen), je nachdem was zuerst auftritt.</p> <p>Ermittlung der Fallzahl:</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen des Paclitaxel +/- Bevacizumab Zulassungsstudie wird die PFS einer first-line Chemotherapie mit Taxanen und Bevacizumab mit 10 Monaten angenommen. Die Zugabe von Capecitabin zu Docetaxel hat die TTP von 4,2 auf 6,1 Monate verbessert (O’Shaughnessy JCO 2002). Auf Grunde dieser Annahme, verbessert sich die erwartete PFS bei TBX auf 13.3 Monate.</p> <p>Es ist geplant, dass die Rekrutierungszeit 3 Jahre betragen wird, bei zusätzlich 3 Jahren Nachbeobachtungszeit. Das Signifikanzniveau <math>\alpha</math> wird auf 0.05, die Power auf 80% festgelegt. Bei Annahme einer exponentiellen Ausfallrate von 5% müssen folglich 432 Patientinnen in die Studie aufgenommen werden um 386 Ereignisse zu erhalten.</p>
<b>Zentrenanzahl</b>	80 (einige davon außerhalb Deutschlands)
<b>Patientenzahl</b>	432
<b>Rekrutierungszeitraum</b>	Q I 2009 – Q I 2012
<b>Nachbeobachtungszeitraum</b>	Q I 2012 – Q I 2015
<b>Zeitplan</b>	Rekrutierungsstart      März 2009



---

	Zwischenauswertung	April 2010
	Rekrutierungsende	März 2012
	Endauswertung	Juni 2015