



**EINE PROSPEKTIVE, RANDOMISIERTE, MULTIZENTRISCHE
PHASE II STUDIE ZUR EVALUIERUNG
DER ÖSTRADIOLSUPPRESSION UNTER TAMOXIFEN ALLEINE
VERSUS TAMOXIFEN PLUS GnRH-ANALOGON
VERSUS AROMATASE-INHIBITOR PLUS GnRH-ANALOGON
IN DER (NEO-) ADJUVANTEN UND PALLIATIVEN THERAPIE
MÄNNLICHER PATIENTEN MIT BRUSTKREBS
(MALE)**

GBG 54

EudraCT-Nr.: 2009-015122-11

Eine Studie der German Breast Group

**– Prüfplan (Version 02.04.2012) –
Deutsche Zusammenfassung**

Protocol Board

Prof. Dr. S. Loibl, Neu-Isenburg
(Leiterin der Klinischen Prüfung)
PD Dr. C. Rudlowski, Bergisch Gladbach
Prof. Dr. G. von Minckwitz, Neu-Isenburg

Dr. H. Eggemann, Magdeburg
Prof. Dr. A. Kamischke, Münster
Dr. M. Linder, Frankfurt am Main



Mit Unterstützung des Preisgeldes des Claudia-von-Schilling-Preises 2012

Deutsche Zusammenfassung

Titel der Studie	Eine prospektive, randomisierte, multizentrische Phase II Studie zur Evaluierung der Östradiol-suppression unter Tamoxifen alleine versus Tamoxifen plus GnRH-Analogen versus Aromatase-Inhibitor plus GnRH-Analogen in der (neo-) adjuvanten und palliativen Therapie männlicher Patienten mit Brustkrebs (MALE Studie).
Studien-code	GBG 54
EudraCT-Nummer	2009-015122-11
Sponsor	GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
Studien-Phase	Phase II
Rationale	<p>Das Mammakarzinom des Mannes hat eine Inzidenz von ungefähr 0,5-1% aller diagnostizierten Brustkrebsfälle. Jedes Jahr werden etwa 400 bis 450 neue Fälle in Deutschland diagnostiziert. Bei Vorstellung ist die Erkrankung bei Männern häufig bereits in einem fortgeschritteneren Stadium als bei Frauen, etwa 40% der Fälle werden im Stadium III oder IV diagnostiziert. Dieses geschieht wahrscheinlich auf Grund des mangelnden Wissens um die Erkrankung sowohl von Seiten der Patienten, was zu einer verzögerten Vorstellung bei Arzt führt, als auch von Seiten der Ärzte. Dies führt zu einer verzögerten Diagnosesicherung. Bei der Mehrzahl der Patienten wird ein duktal invasives (90%), Hormonrezeptor-positives (90%), HER2-negatives (90%) Mammakarzinom diagnostiziert.</p> <p>Es gibt ausgesprochen wenig Informationen zur Therapie des männlichen Mammakarzinoms. Einige Daten beruhen auf retrospektiven Fallberichten und retrospektiv angelegten Studien mit kleinen Fallzahlen oder inhomogenen Studienkollektiven. Dieses führt dazu, dass die Behandlungsstandards nicht aus großen, prospektiven, randomisierten Studien stammen und somit die optimale Therapie dieser Patientengruppe unbekannt ist.</p> <p>Daher werden Männer mit Brustkrebs zurzeit entsprechend der Therapierichtlinien der Frauen behandelt. Tamoxifen 20 mg über fünf Jahre ist die endokrine Standardtherapie. Allerdings wurden viele Therapieabbrüche auf Grund des Nebenwirkungsprofils beobachtet. Zusätzlich ist bekannt, dass es sowohl bei Männern als auch bei Frauen unterschiedliche enzymatische Aktivitäten in der Metabolisierung von Tamoxifen zu dem aktiven Metabolit Endoxifen über das Cytochrom P450 2D6 gibt. Es ist anzunehmen, dass ein Anteil der Patienten nicht von der Standardtherapie mit Tamoxifen profitiert.</p>

	<p>Durch den Einsatz von Aromatase-Inhibitoren hat sich das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs gegenüber der alleinigen Therapie mit Tamoxifen erneut verbessert. Über die Therapie mit Aromatase-Inhibitoren von Männern mit Brustkrebs gibt es jedoch nur Fallberichte. Daten aus Studien anderer Entitäten zeigen, dass der Östradiolspiegel bei Männern unter Aromatase-Inhibitoren nur um etwa 50% bis 80% gesenkt wird und das Testosteron um etwa 50% ansteigt. Dies kann daran liegen, dass der Aromatase-Inhibitor bei Männern über die Einflussnahme auf den Regelkreis zwischen Hypothalamus und Hypophyse zu einem Anstieg der Substrate der Aromatisierung führt, und damit die vollständige Östrogenabnahme verhindert. Eine Abnahme des Östradiolspiegels von etwa 80% sollte aber erreicht werden, damit von einem Therapieeffekt in dieser Population auszugehen ist. Durch die zusätzliche Gabe eines GnRH-Analogons wird der Regelkreis zwischen Hypothalamus und Hypophyse unterbunden und die vollständige Unterdrückung der Östrogenproduktion erreicht.</p> <p>Insgesamt gibt es einen großen Mangel an zuverlässigen Daten und Therapierichtlinien zur Behandlung des männlichen Mammakarzinoms. Es sind daher große, prospektive, multizentrische, randomisierte Studien nötig, um diese Lücke zu schließen und um die Effektivität der antihormonellen Therapie von Tamoxifen alleine oder in Kombination mit einem GnRH-Analogon bzw. eines Aromatase-Inhibitors mit einem GnRH-Analogon bei Männern mit hormonsensitiven Brustkrebs zu überprüfen.</p>
Primäres Ziel	Vergleich der Östradiol-suppression zwischen den drei Studienarmen nach drei Monaten Therapiedauer.

<p>Sekundäre Ziele</p>	<p>Vergleich der Östradiol-suppression zwischen den drei Studienarmen nach sechs Monaten Therapiedauer.</p> <p>Vergleich der Compliance zwischen den drei Studienarmen.</p> <p>Vergleich der Effektivität bezüglich des Ansprechens zwischen den drei Studienarmen für neoadjuvante und metastasierte Patienten.</p> <p>Vergleich von Testosteron, Dihydrotestosteron, SHBG, LH, FSH, Osteocalcin und CTX in den drei Studienarmen.</p> <p>Bestimmung von Sicherheitsparametern und Nebenwirkungen (vor Randomisierung, nach drei und sechs Monaten):</p> <ul style="list-style-type: none"> - PSA und Hämoglobin - Lipidwerte (Gesamtcholesterin, HDL, LDL). - Fragebögen <ul style="list-style-type: none"> <i>Aging Male Symptom Score (AMS),</i> <i>International Index of Erectil Function (IIEF),</i> <i>International Prostate Symptom Score (IPSS).</i> - Unerwünschte Ereignisse nach NCI-CTCAE Version 4.0. <p>Translationale Forschung</p> <p>Asservierung von FFPE-Tumorgewebe und Blutproben für molekulargenetische Untersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung von Cytochrom P450 Polymorphismen. - Bestimmung der Hormonrezeptor-Aktivität und Aromatase-Expression im Tumorgewebe.
<p>Studiendesign und Behandlung</p>	<p>Die Patienten werden entsprechend eines dreiarmligen Designs zu einem der folgenden Arme randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: Tamoxifen 20 mg (Standardtherapie). • Arm B: Tamoxifen 20 mg + GnRH-Analogon. • Arm C: Aromatase-Inhibitor (Exemestan 25 mg) + GnRH-Analogon. <p>Die Therapie innerhalb der Studie wird über einen Zeitraum von sechs Monate erfolgen, danach werden die Patienten entsprechend der AGO-Leitlinien weiterbehandelt.</p> <p>Die standardisierte Messung der Laborparameter erfolgt bei Einschluss des Patienten, nach drei und sechs Monaten und wird in einem Zentrallabor durchgeführt.</p>
<p>Einschlusskriterien</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einwilligungserklärung vor Beginn für alle im Prüfplan beschriebenen Studienprozesse gemäß der lokalen gesetzlichen Bestimmungen. 2. Komplette Baseline-Dokumentation muss an die GBG Forschungs GmbH gesendet werden. 3. Männlicher Patient. 4. Alter \geq 18 Jahre. 5. Karnofsky-Index \geq 60%.

	<p>6. Histologisch gesichertes, invasives Karzinom der Brust oder duktales Carcinoma in-situ (DCIS) der Brust (Studienteilnahme ist in der adjuvaten, neoadjuvanten oder metastasierten Situation möglich).</p> <p>7. Positiver Hormonrezeptor-Status (Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptor positiv).</p> <p>8. Ein komplettes Staging innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn (Minimum: Röntgen der Lunge, Ultraschall der Leber und Knochenszintigraphie, bei Auffälligkeiten weitere verifizierende Untersuchungen).</p> <p>9. Vorherige Chemotherapie ist erlaubt. Bei adjuvatem Einschluss des Patienten: adäquate operative Entfernung des Tumors. Die Resektionsränder der endgültigen Operation müssen histologisch frei sein und axilläre Lymphknoten entfernt worden sein. Eine Sentinel Node Biopsie ist erlaubt, falls der Sentinel Node nicht befallen ist.</p> <p>10. Normale kardiale Funktion bestätigt mittels EKG innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung.</p> <p>11. Laboruntersuchungen (≤ 7 Tage vor Therapiestart):</p> <p>Hämatologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin ≥ 9 g/dl, - Leukozyten $4 - 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, - Thrombozyten $150 - 400 \times 10^3/\mu\text{l}$. <p>Leberfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> - ASAT (SGOT) oder ALAT (SGPT) $\leq 1,5x$ UNL, - Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5x$ UNL. <p>Nierenfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum-Kreatinin $\leq 1,5x$ UNL, - Kreatinin-Clearance > 30 ml/min (falls Kreatinin $> UNL$, nach Cockcroft-Gault). - Cholesterol $200 - 240$ mg/dl ($5,18 - 6,22$ mmol/l), - HDL-Cholesterol > 40 mg/dl (> 1 mmol/l), - LDL-Cholesterol ≤ 160 mg/dl (≤ 4 mmol/l). - Prostata-spezifisches Antigen (PSA) $\leq 2,5$ ng/ml. <p>12. Zwei Serumproben (5 ml) an Zentrallabor gesendet.</p> <p>13. FFPE-Block und Vollblutprobe an Zentrallabor gesendet (außer Patient hat der Biomaterialsammlung nicht zugestimmt).</p> <p>14. Patient muss für den Zeitraum der Behandlung zur Verfügung stehen.</p> <p>Die gleichzeitige Teilnahme an der Registerstudie zum Mammakarzinom des Mannes des Universitätsklinikums Magdeburg ist möglich.</p>
--	--

Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Weibliche Patienten. 2. Vorherige antihormonelle Therapie zur Behandlung des Mammakarzinoms. 3. Bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegen die Prüfsubstanzen oder gegen einen der Begleitstoffe. 4. Keine Indikation für endokrine Therapie. 5. Lebenserwartung unter 6 Monaten. 6. International Prostate Symptom Score (IPSS) > 17. 7. Prostatakarzinom oder PSA > 2,5 ng/ml. 8. Prostatakarzinom innerhalb der letzten fünf Jahre oder - unabhängig vom Zeitfenster - Z.n. endokriner Behandlung eines Prostatakarzinoms. 9. Signifikante neuronale oder kardiale Erkrankungen, schlecht oder unkontrollierter Bluthochdruck. 10. Thromboembolische Ereignisse in den letzten fünf Jahren. 11. Aktive Hepatitis. 12. Signifikante gastrointestinale Erkrankungen, wie z.B. Malabsorptionssyndrom, Resektion des Magens oder Dünndarms, Colitis ulcerosa. 13. Zeitgleiche Behandlung mit anderen experimentellen Substanzen oder einer anderen Krebstherapie oder Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung mit nicht zugelassener Prüfsubstanz innerhalb 30 Tage vor Randomisierung. 14. Patienten, denen es nicht möglich ist, eine Einverständniserklärung abzugeben.
Statistische Erwägungen	<p>In die Intention-to-treat (ITT)-Analyse für den primären Endpunkt werden alle Patienten eingeschlossen, die randomisiert wurden und von denen die Östradiolwerte bei Randomisation und nach drei Monaten Therapie (oder Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse) vorliegen. Zusätzlich wird eine Per-Protokoll-Analyse für alle Patienten durchgeführt, die eine dreimonatige Therapie vollständig erhalten haben und von denen die Östradiolwerte bei Randomisation und nach drei Monaten vorliegen.</p> <p>Gegenwärtig werden folgende Annahmenpunkte postuliert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Durchschnittswert des Östrogens ist bei Randomisation 25 pg/ml mit einer Standardabweichung von 8 pg/ml. • Nach dreimonatiger Therapie werden die Östrogenwerte im Arm A weiterhin bei 25 pg/ml liegen, im Arm B werden die Werte bei ca. 12,5 pg/ml liegen (Abnahme von 50%) und im Arm C werden sie bei ca. 5 pg/ml liegen und damit um etwa 80% reduziert sein. <p>Die Standardabweichung der Abnahme der Östrogenpiegel</p>

	<p>nach dreimonatiger Therapiedauer wird bei 16 pg/ml liegen (konservativ geschätzt, basierend auf der Standardabweichung).</p> <p>Somit werden 14 Patienten pro Arm benötigt, damit der F-Test diesen Unterschied mit 80% Power als zu 5% signifikant detektieren kann.</p> <p>Das Gesamtansprechen wird nach RECIST (metastasierte Situation)- bzw. WHO (neoadjuvante Situation)-Kriterien gemessen.</p> <p>In diese Studie werden 48 Patienten rekrutiert (16 pro Arm).</p>
Zentrenanzahl	ca. 35 Zentren in Deutschland.
Rekrutierungszeitraum	Q-III 2012 – Q III 2014.
Studiendauer	<p>Q-III 2012 – Q-II 2015.</p> <p>Beginn der Rekrutierung: Q-III 2012.</p> <p>First Patient Out: Q-I 2013.</p> <p>Last Patient In: Q-III 2014.</p> <p>Last Patient Out: Q-I 2015.</p> <p>Endanalyse und Publikation: Q-II 2015.</p>
Nachbeobachtung	<p>Da keine studienspezifische Behandlung oder Untersuchung nach Ende der systemischen Studientherapie geplant ist, sind Operation und Follow-up-Phase kein Teil dieser Studie. Allerdings werden Informationen über den Gesundheitszustand der Patientinnen entweder anhand der jährlichen Krankenaktenauswertung an den Zentren oder mittels des GBG-Selbstauskunftsregisters eingeholt.</p>