



**A PROSPECTIVE, RANDOMISED MULTI-CENTRE PHASE II STUDY
EVALUATING THE ADJUVANT, NEOADJUVANT OR PALLIATIVE
TREATMENT WITH TAMOXIFEN +/- GnRH ANALOGUE
VERSUS AROMATASE INHIBITOR + GnRH ANALOGUE
IN MALE BREAST CANCER PATIENTS**

(MALE)

GBG 54

EudraCT No.: 2009-015122-11

A Study of the German Breast Group

– Protocol Amendment 1 (Version 22.07.2016) –

CONFIDENTIAL: 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 authorised 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.

Protocol Board

Prof. Dr. S. Loibl, Neu-Isenburg
(Co-ordinating Investigator AMG)
Prof. Dr. C. Rudlowski, Bergisch Gladbach
Prof. Dr. G. von Minckwitz, Neu-Isenburg

PD Dr. H. Eggemann, Magdeburg
Prof. Dr. A. Kamischke, Münster
Dr. M. Reinisch, Essen



Supported by the Claudia von Schilling Foundation Award 2012

1. ADDRESSES AND RESPONSIBILITIES

Sponsor

GBG Forschungs GmbH
D-63263 Neu-Isenburg
Martin-Behaim-Straße 12
Phone: +49 (0) 6102 / 7480-0
Fax: +49 (0) 6102 / 7480-440
Email: MALE@GermanBreastGroup.de

Co-ordinating Investigator (according to the German drug law AMG)

Dr. Mattea Reinisch
Klinik für Senologie /interdisziplinäres Brustzentrum
Kliniken Essen-Mitte Evang. Huysens-Stiftung/Knappschaft GmbH
Henricistr. 92
45136 Essen
Email: m.reinisch@kliniken-essen-mitte.de

Project Management, Randomisation and Safety/SAE Reporting

Dr. Mathias Uhlig
GBG Forschungs GmbH
D-63263 Neu-Isenburg
Martin-Behaim-Straße 12
Phone: +49 (0) 6102 / 7480-414
Fax: +49 (0) 6102 / 7480-440
Email: Mathias.Uhlig@GermanBreastGroup.de

Statistics

Dr. Valentina Nekljudova
GBG Forschungs GmbH
D-63263 Neu-Isenburg
Martin-Behaim-Straße 12
Phone: +49 (0) 6102 / 7480-467
Fax: +49 (0) 6102 / 7480-440
Email: Valentina.Nekljudova@GermanBreastGroup.de

Monitoring Coordination

Udo Pfeil
GBG Forschungs GmbH
D-63263 Neu-Isenburg
Martin-Behaim-Straße 12
Phone: +49 (0) 6102 / 7480-421
Fax: +49 (0) 6102 / 7480-440
Email: Udo.Pfeil@GermanBreastGroup.de

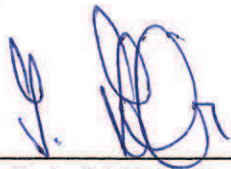
2. APPROVAL SIGNATURES

**A PROSPECTIVE, RANDOMISED MULTI-CENTRE PHASE II STUDY
EVALUATING THE ADJUVANT, NEOADJUVANT OR PALLIATIVE
TREATMENT WITH TAMOXIFEN +/- GnRH ANALOGUE
VERSUS AROMATASE INHIBITOR + GnRH ANALOGUE
IN MALE BREAST CANCER PATIENTS
(GBG 54 - MALE)**

I, the undersigned, have read this protocol and confirm that to the best of my knowledge it accurately describes the planned conduct of the study.

SIGNATURE:

DATE:



Prof. Dr. Sibylle Loibl (GBG Forschungs GmbH)
Representing the Sponsor



Dr. Mattea Reinisch (Kliniken Essen-Mitte))
Co-ordinating investigator



Dr. Valentina Nekljudova (GBG Forschungs GmbH)
Study Biostatistician

3.2 Protocol Synopsis (German) / 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).
Studiencode	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 fortgeschrittenen 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 wenige 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</p>

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.

Durch den Einsatz von Aromatase-Inhibitoren haben 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.

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.
Primäres Ziel	Vergleich der Östradiol-suppression zwischen den drei Studienarmen nach drei Monaten Therapiedauer.
Sekundäre Ziele	<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 Erectile 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.
Studiendesign und Behandlung	<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-Analagon. • Arm C: Aromatase-Inhibitor (Exemestan 25

	<p>mg) + GnRH-Analagon.</p> <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%. 6. Histologisch gesichertes, invasives Karzinom der Brust. <p>(Studienteilnahme ist in der adjuvaten, neoadjuvaten oder metastasierten Situation möglich).</p> <ol style="list-style-type: none"> 7: In der metastasierten Situation ist keine Target-Läsion erforderlich 8. Positiver Hormonrezeptor-Status (Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptor positiv). 9. Ein komplettes Staging innerhalb von 8 Wochen nach Diagnose oder letztem Therapieschritt (Operation, Chemotherapie oder Bestrahlung), Minimum: Röntgen der Lunge, Ultraschall der Leber und Knochenszintigraphie, bei Auffälligkeiten weitere verifizierende Untersuchungen). 10. 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. 11. Normale kardiale Funktion bestätigt mittels

	<p>EKG innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung.</p> <p>12. Laboruntersuchungen (≤ 14 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) $\leq 2x$ UNL, - Gesamt-Bilirubin $\leq 2x$ 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); Analyse ist verpflichtend. <p>13. Zwei Serumproben (5 ml) an Zentrallabor gesendet.</p> <p>14. FFPE-Block und Vollblutprobe an Zentrallabor gesendet (außer Patient hat der Biomaterialsammlung nicht zugestimmt).</p> <p>15. 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>
--	--

<p>Ausschlusskriterien</p>	<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 sechs Monaten. 6. International Prostate Symptom Score (IPSS) > 17. 7. Nachweis eines Prostatakarzinoms. 8. Prostatakarzinom innerhalb der letzten fünf Jahre oder - unabhängig vom Zeitfenster bei Z.n. endokriner Behandlung eines Prostatakarzinoms. 9. Signifikante neuronale oder kardiale Erkrankungen, schlecht oder unkontrollierter Bluthochdruck. 10. Thromboembolische Ereignisse in den letzten fünf Jahren (ausgenommen Portalthrombosen). 11. Aktive Hepatitis. 12. Signifikante gastrointestinale Erkrankungen, wie z.B. Malabsorptionssyndrom, Resektion des Magens oder Dünndarms. 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.
<p>Statistische Erwägungen</p>	<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 Östrogenspiegel nach dreimonatiger Therapiedauer wird bei 16 pg/ml liegen (konservativ geschätzt, basierend auf der Standard-abweichung).</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-I 2018
Studiendauer	<p>Q-III 2012 – Q-IV 2018</p> <p>Beginn der Rekrutierung: Q-III 2012.</p> <p>First patient out: Q-I 2013.</p> <p>Last patient in: Q-I 2018.</p> <p>Last patient out: Q-III 2018.</p> <p>Endanalyse und Publikation : Q-IV 2018.</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 Gesundheits-zustand der Patienten entweder anhand der jährlichen Krankenaktenauswertung an den Zentren oder mittels des GBG-Selbstauskunftsregisters eingeholt.</p>