



IBC SG



INTERNATIONAL BREAST CANCER STUDY GROUP

IBCSG 35-07

BIG 1-07



Forsøg med forlænget behandling med letrozol

Forsøg med forlænget behandling med letrozol Protokolresume og behandlingsplan

Et fase III-forsøg til evaluering af virkningen af kontinuerlig letrozol versus intermitterende letrozol efter 4 til 6 år med forudgående adjuverende endokrin behandling hos postmenopausale kvinder med hormonreceptorpositiv, node-positiv brystkræft i et tidligt stadium

Adresseliste

Study Chair	Dr. Marco Colleoni European Institute of Oncology Via Ripamonti 435 20141 Milan, Italy	Email: marco.colleoni@ieo.it Tel: +39 02 574 89 439 Fax: +39 02 574 89 581
Study Co-Chairs	Assoc. Prof. Per Karlsson Sahlgrenska University Hospital S - 41345 Göteborg, Sweden	Email: per.karlsson@oncology.gu.se Tel: +46 31 342 1000 Fax: +46 31 820 114
	Prof. Stefan Aebi Inselspital PT2C 3010 Bern, Switzerland	Email: Stefan.Aebi@insel.ch Tel: +41 31 632 41 14 Fax: +41 31 382 12 37
	Dr. Jackie Chirgwin Box Hill Hospital Nelson Road (PO Box 94) BOX HILL VIC 3128, Australia	Email: chirgwin@tpg.com.au Tel: +61 3 9897 4688 Fax: +61 3 9897 3800
Trial Statistician	Dr. Meredith Regan IBCSG Statistical Center	Email: mregan@jimmy.harvard.edu Tel: +1 617-632-3012 Fax: +1 617-632-5444
Trial Data Managers	Mary Caporale Jennifer Meshulam IBCSG Data Management Center	Email: soledmc@fstrf.org
Trial Coordinators	Melanie Schärliig-Strausak Daniela Bärtschi IBCSG Coordinating Center	Email: SOLE@ibcsg.org Tel: +41 31 389 93 91 Fax: +41 31 389 93 92
Novartis Contact	Dr. David Emanuel Business Unit Oncology Novartis One Health Plaza East Hanover, NJ 07936	Email: david.emanuel@novartis.com Tel: +1 862 778 3883 Fax: +1 973 781 3813

IBCSG kontaktpersoner

Email:

Data Management Center	Ms Lynette Blacher FSTRF, 4033 Marple Rd. Amherst, NY 14226 USA	Email: blacher.lynette@fstrf.org Tel: +1 716 834 0900 Fax: +1 716 834 9675
Statistical Center	Prof. Richard D Gelber Ms. Karen Price Dept. Of Biostatistics and Computational Biology Dana-Farber Cancer Institute	Email: gelber@jimmy.harvard.edu Email: price@jinny.harvard.edu Tel: +1 617-632-3012 Fax: +1 617-632-5444

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135
Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964
Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015
EuDract: 2007-001370-88

Central Pathology Office	44 Binney St. Boston, MA 02115, USA Prof. Guiseppe Viale University of Milan & European Institute of Oncology Via Ripamonti 435 20141 Milan, Italy	Email: guiseppe.viale@ieo.it Tel: +39 02 5748 9419 Fax: +39 02 5748 9417
QL Office	Dr. Karin Ribí Ms. Daniela Gerber IBCSG Coordinating Center	Email: karin.ribi@ibcsg.org Email: Daniela.gerber@ibcsg.org
Scientific Committee Chairs	Mr. David Zahrieh IBCSG Statistical Center Prof. Aron Goldhirsh Oncology Institute of Southern Switzerland, Ospedale Italiano Via Capelli CH-6962 Viganello-Lugano and European Institute of Oncology Via Ripamonti 435 20141 Milan, Italy	Email: zahrieh@jimmy.harvard.edu Email: aron.goldhirsh@ibcsg.org Tel: +41 91 811 79 23 Fax: +41 91 811 79 25 Fax: +39 02 5748 9212
Central Pathology Offices	Prof. Alan Coates 40 Cook Road Centennial Park NSW 2021 Australia	Email: alan.coates@ibcsg Tel: +61 2 9331 3521 Fax: +61 2 9380 8233
Central Pathology Offices	Prof. Guiseppe Viale University of Milan & European Institute of Oncology Via Ripamonti 435 20141 Milan, Italy	Email: guiseppe.viale@ieo.it Tel: +39 02 5748 9419 Fax: +39 02 5748 9417

Protocol Signature Page

IBCSG 35-07/ BIG 1-07

Study of Letrozole Extension – SOLE

Approved by:

CEO, International Breast Cancer Study Group
Prof. Dr. med. M. Castiglione

Date

Approved by:

Novartis representative(s)

Date

Approved by:

Group Statistician, International Breast Cancer Study Group
Prof. R.D. Gelber

Date

Principal Investigator Protocol Signature Page

IBCSG 35-07/ BIG 1-07

Study of Letrozole Extension - SOLE

I have read the protocol and agree that it contains all necessary details for conducting this study. I will conduct the study as outlined in the following protocol and in compliance with GCP. I will provide copies of the protocol and all drug information relating to pre-clinical and prior clinical experience furnished to me by IBCSG, **to all physicians responsible to me who participate in this study. I will discuss this material with them to assure that they are fully informed** regarding the drug and the conduct of the study. I agree to keep records on all patient information (Case Report Forms and patient's informed consent statement), drug shipment and return forms, and all other information collected during the study for a minimum period of 15 years.

Name of Principal Investigator: _____

Signature

Date

INTERNATIONAL BREAST CANCER STUDY GROUP

IBCSG 35-07

BIG 1-07



SOLE protokollen er et internationalt multicenterstudie som er initieret af IBCSG (International Breastcancer Study Group, protokolnummer IBCSG 35-07, BIG 1-07) i samarbejde med DBCG (Danish Breast Cancer Cooperative Group). Studiet er initieret af IBCSG Coordinating Center Effingerstrasse 40, CH 3008 Bern, Schweiz under formandskab af professor Monica Castiglione (e-mail monica.castiglione@ibcsg.org) og Dr. Barbara Ruepp (e-mail barbara.ruepp@ibcsg.org) og i Danmark gennemføres studiet af DBCGs medicinske udvalg (national principal investigator overlæge Claus Kamby (e-mail clka@heh.regionh.dk)) og fra DBCGs sekretariat CRA Ann Raaberg (e-mail ar@dbcg.dk)

INDHOLDSFORTEGNELSE

Sektion		side
1	Introduktion	9
2	Forsøgsformål	9
2.1	Primære formål	9
2.2	Sekundære formål	9
3	Patientudvælgelse, kriterier for in-eksklusion	11
3.1	Patient karakteristika	11
3.2	Sygdomskarakteristika	11
3.3	Tidligere kirurgi og radioterapi	12
3.4	Tidligere eller samtidige sygdomme eller tilstande	12
3.5	Tidligere behandling	12
3.6	Samtidig behandling	12
3.7	Protokolkrav før randomisering	13
4	Randomisering og stratifikation	13
4.1	Tidspunkt for randomisering	13
4.2	Registreringsprocedure	13
4.3	Randomiserings help desk	14
4.4	Randomiserings grupper	14
4.5	Stratifikation	15
5	Behandlingsplan	15
5.1	Forsøgsbehandling	15
5.2	Bivirkninger til letrozol	15
5.3	Samtidige behandlinger	17
5.4	Udlevering af studiemedicin	17
6	Endepunkter og definitionen på behandlingssvigt	17
6.1	Studieendepunkter	17
6.2	Diagnosticering af hændelser	18
6.3	Øvrige hændelser	20
7	Forløbsoversigt	21
7.1	Tabel over forløbsoversigt	21
7.2	Bivirkningsrapportering	23
7.3	Indrapportering af Serious Adverse Events (SAE)	24
8	Datafremsendelse	26
8.1	Case report form skema	26
8.2	Underskrift og afsendelse af formularer	28
8.3	Data håndtering	28
8.4	Investigators file	28
8.5	Autorisationslog	29
8.6	Patientidentifikationslog	29
9	Statistiske afsnit (ej oversat)	30
10	Yderligere protokolspecifikke evalueringer	30
10.1	Patologi og patologimateriale	30
10.2	Patient rapporterede symptomer og livskvalitets substudier	32
11	Myndighedsgodkendelsesprocedurer og patient informeret samtykke	32
11.1	Etisk komite	32
11.2	Myndighedsgodkendelsesprocedurer	32

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964

Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015

EuDract: 2007-001370-88

11.3	Beskyttelse af forsøgspersoner	32
11.4	Informeret samtykke	32
11.5	Sikkerhed	33
12	Administrative overvejelser	33
12.1	Forsikring	33
12.2	Styregruppe	34
13	Litteraturliste	34

1. Introduktion

Der forekommer ca. 4000 nye tilfælde af brystkræft årligt i Danmark. Langt de fleste er i tidligt stadium og således tilgængelig for radikal operation. Efter operationen vil ca. 40 % af patienterne få recidiv af sygdommen i form af lokalt recidiv eller fjernmetastaser inden for 20 år. Medicinsk efterbehandling (adjuverende behandling) medfører en signifikant reduktion i risikoen for recidiv og af dødeligheden og tilbydes derfor i dag alle patienter, som i forhold til baggrundsbefolkningen har en øget risiko for at dø af sygdommen.

I ca. 75 % af tilfældene er den primære tumor østrogen - og eller progesteronreceptor positiv i disse tilfælde reguleres tumorens vækst specielt via binding af cirkulerende østrogen til østrogenreceptoren, hvilket fører til en aktivering af DNA og herved vækststimulation. Der anvendes derfor ved receptor positiv sygdom forskellige endokrine behandlingsmodaliteter, som har det tilfælles at de med forskellige mekanismer hæmmer aktiveringen af østrogenreceptoren. I Danmark har den adjuverende endokrine behandling til postmenopausale igennem flere år været antiøstrogen behandling med tamoxifen i 2 ½ år efterfulgt af en aromatasehæmmer i yderligere 2 ½ år, den samlede behandlingsvarighed har således været 5 år.

Aromatasehæmmere er stoffer hvis effekt er medieret via en hæmning af enzymet aromatase som konverterer androgen til østrogen. Hos postmenopausale kvinder stammer dette cirkulerende østrogen fra konvertering af androgener der er syntetiseret i binyrerne. Denne proces sker specielt i fedtvæv. Med den først udviklede aromatasehæmmer, aminoglutetimid, opnåede man en ca. 50 % reduktion i frit cirkulerende østrogen. Med de 3. generations aromatasehæmmere anastrozol og letrozol som er nonsteroid og exemestan, som er et steroidstruktur, er reduktionen af det cirkulerende østrogen næsten komplet (større end 97 %). Vor viden om behandlingsvarigheden (5 år) stammer fra en række internationale kooperative randomiserede studier (BIG 1-98, ATAC, IES og ABCSG/ARNO), som alle er gennemført indenfor de sidste 10 år. Herudover foreligger der et studie (MA-17) der viser, at 5 års behandling med tamoxifen efterfulgt af yderligere 5 års behandling med aromatasehæmmer (forlænget behandling) med letrozol, signifikant nedsætter risikoen for recidiv og formentlig også overlevelsen (ikke signifikant).

Den optimale sekvens og varighed af adjuverende antiøstrogen behandling til postmenopausale kvinder der er opereret for brystkræft synes fortsat uafklaret. Kliniske studier synes at indikere at forlænget behandling (ud over 5 år) er effektiv med hensyn til nedsættelse af risikoen for tilbagefald, og måske også overlevelsen. Det er også fortsat uafklaret om behandlingen skal gives som en kontinuerligt eller intermitterende. Observationer i laboratoriet tyder på at østradiol er i stand til at inducere programmeret celledød (apoptose) i brystkræftceller som har udviklet resistens efter antihormon behandling, det gælder især celler som kan vokse i et østrogenfrit miljø i lang tid og som vokser spontant. I dette tilfælde kan selv små koncentrationer østrogen have en

celledræbende effekt på celler, der er udtalt østrogen-deprimerede in vitro. En antitumor effekt af østradiol er også observeret ved fysiologiske doser østradiol i mus.

Kliniske observationer har også vist at der er en antitumor effekt af østradiol, som støtter rationalet bag intermitterende behandling med aromatasehæmmere. Disse observationer antyder alle at det kunne være rationelt at behandle patienter med østrogenreceptorpositiv brystcancer intermitterende med aromatasehæmmer. Lave østrogenniveauer som opnås gennem at afbryde behandling med aromatasehæmmer kan formentlig inducere apoptose i brystkræftceller, som under en tidligere længerevarende aromatasehæmmer behandling har udviklet resistens mod antiøstrogenbehandling.

Det er protokollens rationale at undersøge om standard behandling med aromatasehæmmer (efter 5 års standard behandling med antiøstrogen) bør gives kontinuerligt eller intermitterende. Man har på basis af eksperimentelle og kliniske observationer valgt at det intermitterende forløb skal bestå af 9 mdrs. behandling med letrozol efterfulgt af 3 mdrs. behandlingspause gentaget 4 gange, hvorefter der sluttes af med 1 års kontinuerlig behandling.

2. Forsøgsformål

Dette forsøg sammenligner kontinuerligt letrozol i 5 år overfor intermitterende letrozol over en 5 årig periode hos postmenopausale kvinder, som er sygdomsfrie efter en periode på 4-6 år med tidligere adjuverende endokrin behandling med SERM(s) og eller AI(s) for endokrinresponsive node positiv operable brystkræft.

2.1 Primære formål

Sygdomsfri overlevelse (inklusive sekundær (ikke bryst)cancer og død)

2.2 Sekundære formål

2.2.1 Totaloverlevelse

2.2.2 Fjernrecidivfri overlevelse

2.2.3 Brystkræft frit interval (hændelser er tilbagefald af invasiv brystkræft et hvilket som helst sted inklusiv kontralateral sygdom)

2.2.4 Sted for første DFS tilbagefald

2.2.5 Sekundær (ikke bryst) malignitet

2.2.6 Død uden forudgående cancertilfælde

2.2.7 Bivirkninger

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964

Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015

EuDract: 2007-001370-88

3 Patient udvælgelse, kriterier for inklusion og eksklusion .

3.1 Patient karakteristika

3.1.1 Patienterne skal være postmenopusale bedømt på et af følgende kriterier.

Fordi letrozol ikke er effektivt hos præ- eller perimenopausale patienter, og stimulerer ovariel funktion, er en definitiv bekræftelse på deres postmenopausale status nødvendig.

- Patienter i en hvilken som helst alder der er bilateralt oophorektomeret (inkl. aktinsk kastration OG som har haft amenorè >3 måneder.)
- Patienter på 56 år eller mere. Hvis patienten har nogle tegn på ovariel funktion skal deres postmenopausale status bedømmes biokemisk (defineret ved østradiol, LH og FSH inden for de postmenopausale værdier).
- Patienter på 55 år eller yngre skal have biokemisk evidens for postmenopausal status (defineret som østradiol, LH og FSH inden for de postmenopausale værdier). Patienter som har modtaget tidligere LH RH analog indenfor det sidste år kan inkluderes hvis de har definitive tegn på postmenopausal status defineret som ovenfor.

3.1.2 Patienten skal være tilgængelig for opfølgning

3.2 Sygdomskarakteristika

3.2.1 På diagnosetidspunktet skal patienterne have haft operabel, ikke inflammatorisk brystkræft.

3.2.2 Patienten skal være klinisk sygdomsfri ved randomiseringen,(bemærk det anbefales men er ikke et krav at sygdomsfri status skal være verificeret ved abdominal ultralyd, røntgen af thorax, og knoglescintigrafi (hvis symptomatisk) en mammografi inden for et år forud for randomiseringstidspunktet anbefales).

3.2.3 Patienten skal have receptor positiv tumor (ER og/eller PgR), bestemt ved immunohistokemi, efter primær kirurgi og før påbegyndelsen af tidligere endokrin behandling.

3.2.4 Efterfølgende primær kirurgi, skal egnede patienter have haft tegn på lymfeknudemetastasering enten axillært eller i mamma interna, men ikke supraklavikulære lymfeknuder.

3.2.5 Der må ikke have været tegn på tilbagefald af sygdom eller fjermetastatisk sygdom på noget tidspunkt før randomiseringen.

3.2.6 Ikke inkluderbare: Patienter som har haft bilateral brystkræft.

3.3 Tidligere kirurgi og radioterapi

3.3.1 Patienterne skal være behandlet i henhold til DBCG's retningslinjer, inklusiv kirurgi med eller uden strålebehandling uden kendt klinisk lokoregional sygdom.

3.4 Tidligere eller samtidige sygdomme eller tilstande

3.4.1 Patienten skal have klinisk normal leverfunktion.

3.4.2 Ikke inkluderbare: Patienter som har haft knoglefrakturer grundet osteoporose på et hvilket som helst tidspunkt under de 4-6 års behandling med tidligere endokrin SERM/AI.

3.4.3 Ikke inkluderbare: Patienter som har haft nogle tidligere eller samtidige sygdomme UNDTAGET adækvat behandlede: Basalt/planocellulært hudcarcinom in situ carcinom af cervix eller blære, kontra eller ipsilateral in situ bryst carcinom.

3.4.4 Ikke inkluderbare: Patienter som har haft andre ikke maligne systemiske medicinske lidelser (kardiovaskulære, nyre, lunge ect.) som vil forhindre forlænget sygdoms opfølgning

3.4.5 Ikke inkluderbare: Patienter med psykiatrisk sygdom, misbrug eller anden forstyrrelse, som kompromitterer compliance i henhold til protokol forskrifter.

3.5 Tidligere behandling

3.5.1 Patienterne skal have fuldført 4-6 års behandling med tidligere endokrin terapi med SERM(s), aromataseinhibitorer (s), eller en sekventiel kombination af begge. Når man regner de 4-6 års behandling, skal neoadjuverende endokrin behandling ikke indregnes.

3.5.2 Patienterne skal være ophørt med primær tidligere endokrin SERM/AI behandling, og skal være randomiseret inden for 12 mdr. (1 år) fra den sidste dosis af tidligere endokrin SERM/AI behandling.

3.5.3 Patienterne må have modtaget anden tidligere adjuverende behandling, inkl., men ikke begrænset til neoadjuverende kemoterapi, herceptin, ovariel ablation, GnRH analog, lapatinib.

3.6 Samtidig behandling

3.6.1 Patienten skal være ophørt med al hormon HRT behandling, bisfosfonater (undtaget for behandling for osteoporose), eller et hvilket som helst forsøgsmedicin på randomiseringstidspunktet. (Bemærk: Disse præparater er heller ikke tilladt under forsøgsbehandlingen.)

3.7 Protokol krav før randomisering

3.7.1 Patologisk materiale fra primær tumor skal være tilgængelig for afsendelse til central laboratorium med henblik på central bedømmelse som er en del af kvalitetskontrollen for denne protokol.

3.7.2 Informeret samtykke skal være signeret og dateret af patienten og investigator før randomiseringen.

3.7.3 Informeret samtykke til afsendelse af vævsblokke, der indikerer, at patienten er informeret om og accepterer, at vævs materiale, afsendelse og håndtering, skal være signeret og dateret af patienten og investigator før randomiseringen.

4 Randomisering og stratifikation

Dette forsøg vil benytte sig af et web-baseret randomiseringssystem. Hver deltagende gruppe vil bestemme hvordan dets deltagende centre vil få adgang til randomiseringssystemet, enten via et fælles randomiseringscenter, eller direkte fra det deltagende center. Følgende procedure skal benyttes uanset hvilken måde man vælger. Specifikke detaljer på randomiseringen findes i "IBCSG registrering/randomiseringsproceduremanual," som findes på IBCSG's website (www.ibcsg.org).

4.1 Tidspunkt for randomisering

Principielt bør patienterne starte forsøgsbehandlingen så hurtigt som muligt efter randomiseringen. Forsøgsbehandlingen bør begynde ikke senere end 6 uger fra dato for randomisering.

4.2 Registrerings procedure

Følg følgende punkter til at randomisere en patient i dette forsøg

4.2.1 Bekræft at patienten er egnet.

4.2.2 Indhent underskrevet informeret samtykke både for det kliniske forsøg og for patologimaterialeafsendelse, signeret og dateret af patient og læge.

4.2.3 Udfyld bekræftelse på registreringsform (A). Datoen for informeret samtykke og samtykkeerklæring til patologi materiale afsendelses sektionen skal være signeret og dateret af både patient og investigator. Begge er nødvendige for at fuldføre randomisering.

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964

Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015

EuDract: 2007-001370-88

4.2.4 Afhængigt af afdelingens valg, enten

- Kontakt randomiseringscenteret ved at telefonere eller faxe med henblik på gennemgang af inklusionskriteriene og randomiseringsinformationen. Dit randomiseringscenter vil kontakte IBCSG's registrerings/randomiseringssystem.
- Kontakt IBCSG's registrering/randomiseringssystem direkte.

I det første tilfælde vil randomiseringscenteret forsyne de deltagende centre med følgende information. I det sidste tilfælde vil randomiseringssystemet sørge for følgende information via e-mail.

- Randomiseringsnummer (patient ID)
- Behandlingsallokering
- Dato for randomisering

4.2.5 Når randomiseringen er komplet udfyldes bekræftelse på registrering form (A) med ovenstående information og bekræftelsen på registreringsformen (A) faxes sammen med patologi materiale samtykkeerklæringen (PMC) til et IBCSG DataFax nummer. Disse formularer betragtes som essentielle dokumenter for myndighedskrav. Disse skal opbevares på institutionen.

4.2.6 Opbevar alle originale formularer.

4.3 Randomiserings help desk

IBCSG's Data Management Center (beliggende i FSTRF) er ansvarlig for at udvikle og vedligeholde IBCSG's randomiserings -og registreringsystem. Randomiserings help desk inkluderer teknisk personale og administratorer fra randomiserings programmet i Data Management Center i Amherst, NY, USA.

Åbningstider: 7.30-18.00 US Eastern Time

FSTRF Randomization Help Desk
Frontier Science & Technology Research Foundation (FSTRF)
4033 Maple Rd, Amherst, NY14226 USA
Telefon: +1 716 834 0900 eksternt 301
Fax: +1 716 834 8432
E-mail: bc.helpdesk@fstrf.org

4.4 Randomiserings grupper

Randomisering (1:1) til 2 grupper:

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135
Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964
Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015
EuDract: 2007-001370-88

Arm A: Kontinuerlig letrozol i 5 år

Arm B: Intermitterende letrozol i en 4 års periode, 5. år gives letrozol kontinuerligt.

4.5 Stratifikation

4.5.1 Institution

4.5.2 Tidligere endokrin SERM/AI (kun SERM(s) og aromataseinhibitorer(s))

- SERM(s) alene (uden AI(s))
- AI(s) alene (uden SERM(s))
- Både SERM(s) og AI(s), hver for mindst 1 måned.

5. Behandlingsplan

5.1 Forsøgsbehandling

Arm A: Kontinuerligt letrozol 2,5 mg dagligt i 5 år

Arm B: Intermitterende letrozol 2,5 mg dagligt i de første 9 mdr. af år 1 til 4, fulgt af 12 måneders behandling i det 5. år.

Compliance: Ved hvert besøg, skal patienterne returnere den sidst udleverede medicin beholder. Investigator eller udpeget personale skal tælle de resterende piller og holde medicin regnskab i CRF'en.

5.2 Bivirkninger til letrozol

5.2.1 Bivirkninger [6]

Der eksisterer sikkerheds data på letrozol fra en bred vifte af kliniske undersøgelser i første linje og anden linje avanceret brystkræft, med adjuverende og forlænget adjuverende behandling såvel som erfaringer efter markedsføring.

Cirka en tredjedel af patienterne med metastaserende brystkræft er behandlet med 2,5 mg letrozol, 40 % af patienterne under adjuverende behandling med letrozol og 70-75 % af patienterne under behandling med letrozol efterfølgende standard adjuverende tamoxifen (forlænget adjuverende behandling) oplevede bivirkninger.

Hyppigste bivirkninger er rapporteret under behandling i kliniske undersøgelser var hedeture, musko-skeletale symptomer (knoglesmerter, rygsmerter, arthralgi), kvalme, dyspnø, og træthed.

Følgende bivirkninger er observeret under kliniske forsøg og efter markedsføring:

Meget hyppige (≥ 10 %): Arthralgi, hedeture

Almindelige (1-10 %): Myalgi, knoglesmerter, osteoporose, knoglefrakturer, træthed, perifere ødemer, forhøjet serumkolesterol, øget appetit, vægtøgning, anoreksi, depression, hovedpine, svimmelhed, kvalme, opkastning, dyspepsi, forstoppelse, diarre, hårtab, øget svedtendens, udslæt.

Sjældne (0,1-1 %): Arthritis, trombophlebitis (inkl. overfladiske og dybe vene tromboser), hypertension, iskæmisk hjertesygdom (inkl. angina pectoris, mykardie infarkt, hjertesvigt), hjertebanken, tarykardi, cerebrovaskulære tilfælde, somnolens, søvnbesvær, hukommelsestab, dysæsthesi, smagsforstyrrelser, generelle ødemer, katarract, øjenirritation, synsforstyrrelser, nervøsitet, dyspnø, forhøjede leverenzymmer, vægttab, mavesmerter, stomatitis, tørre slimhinder, vaginalblødning, vaginal udflåd, vaginal tørhed, brystmerter, hudkløe, tør hud, og urticaria.

Sjældne (0,01-0,1 %): Lunge emboli, arteriel trombose, transitorisk cerebral ischæmi (TCI), (cerebrovasculært infarkt).

For den udvidede adjuverende behandling efter standard adjuverende tamoxifen, fandtes der ikke signifikante forskelle under hensyntagen til den almindelige sikkerhedsprofil. De hyppigste bivirkninger var hedeture (49,7 %), træthed (33,6 %), arthralgi/arthritis (28,7 %), natlige svedeture (24,2 %), ødemer (18,4 %), hovedpine (20,1 %), hyperkolesterolemie (15,5 %), svimmelhed (14,2 %), forstoppelse (11,3 %), kvalme (8,6 %), og myalgi (6,7 %). På disse almindelige bivirkninger, hedeture (49,7 % vs. 43,3 %), arthralgi/arthritis (27,7 % vs. 22,2 %) og myalgi (9,5 % vs. 6,7 %) var der signifikant flere tilfælde på letrozol end på placebo behandling.

I den adjuverende behandling, hedeture (33,7 %), arthralgi/arthritis (21,2 %), natlige svedeture (13,9 %), vægtøgning (10,7 %), kvalme (8,8 %), knoglefrakturer (5,7 %) og træthed (5,3 %) var de hyppigst rapporterede bivirkninger. Sammenlignet med tamoxifen, knoglefrakturer (5,7 % vs. 4 %), arthralgi (21,2 % vs. 13,5 %) og - skønt de er sjældne hændelser – osteoporosis (2,0 % vs. 1,1 %) var signifikant mere hyppigt under behandling med Letrozol. Omvendt var incidensen af hedeture, natlige svedeture, tromboemboliske events (1,2 % vs. 2,8 %), endometrie cancer (0,2 % vs. 0,4 %) og endometrie hyperplasi (0,3 % vs. 1,8 %) var højere på tamoxifen. Myokardie infarkt var set i lignende rater (0,6 % vs. 0,4 %).

Patienter der modtog letrozol havde rapporteret færre sekundære maligne sygdomme på et hvilket som helst tidspunkt efter randomisering (1,9 % vs. 2,4 %) hvoraf endometrie cancer var den hyppigste (0,4 % vs. 0,2 %).

Af ikke brystcancerrelaterede dødsfald, var død relateret til anden (ikke bryst) malignitet og kardiovaskulære, de hyppigst rapporterede.

5.2.2 Lægemiddelinteraktioner

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964

Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015

EuDract: 2007-001370-88

Letrozol hæmmer in vitro cytochrom P450-isoenzym 2A6 og moderat 2C19, spiller CYP2A6 i midlertid ikke den store rolle i lægemiddelmetabolismen. I in vitro forsøg hæmmede letrozol ikke fuldstændigt metabolismen af diazepam (et substrat af CYP2C19) ved koncentrationer omtrent 100 gange højere end de observerede i plasma at steady-state værdier. Det er således usandsynligt at klinisk relevante interaktioner med CYP2C19 vil opstå. Ikke desto mindre skal der udvises forsigtighed ved brug i concomittant administration af lægemidler hvis disposition hovedsagelig er afhængig af disse isoenzymer og hvis det terapeutiske indeks er smalt.

Der er ikke evidens for andre klinisk relevante interaktioner hos patienter der modtager andre hyppigt udskrevne lægemidler (f.eks. benzodiazepiner; barbiturater; NSAIDs så som diclofenac, ibuprofen; paracetamol; furosemid; omeprazole).

Kliniske interaktionsstudier med cimetidin og warfarin indikerer at samtidig administration af letrozol med disse lægemidler ikke resulterer i klinisk signifikant lægemiddelinteraktion, på trods af at cimetidin er en kendt hæmmer af en af cytochrome P450-isoenzymen er i stand til at metabolisere letrozol in vitro.

Der er ingen klinisk erfaring indtil dato på brugen af letrozol i kombination med andre ikke cancer stoffer.

5.3 Samtidige behandlinger

5.3.1 Patienten må ikke modtage HRT, bisphosphonater (undtagen for behandling af osteoporose) eller anden form for forsøgsmedicin under forsøgsperioden.

5.3.2 Patienterne må ikke modtage nogen form for SERMs eller AIs undtagen den protokolspecifiserede letrozol under forsøgsbehandlingen.

5.4 Udlevering af studiemedicin

Studiemedicinen vil blive udleveret fra Novartis. Detaljer om udlevering af studiemedicin, medicinregnskab og compliance er beskrevet i Appendix 5.

6. Endepunkter og definitionen på behandlingssvigt

6.1 Studieendepunkter

6.1.1 Primært endepunkt:

Sygdomsfri overlevelse (DFS) er defineret som tiden fra randomisering til lokalt (inkl. Invasiv tilbagefald begrænset til brystet efter brystbevarende behandling), regional eller fjernrecidiv, kontralateral brystkræft, tilsynekomst af sekundær (ikke bryst) malignitet, eller død af en hvilken som helst årsag, uagtet hvad der kommer først. Tilsynekomst af DCIS eller LCIS enten ipsilateralt eller i det kontralaterale bryst bliver ikke betragtet som en hændelse for DFS (men bør rapporteres på follow up formularen (E)). Se sektion 6.3 for andre undtagelser.

6.1.2 Sekundære endepunkter:

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964

Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015

EuDract: 2007-001370-88

- Total overlevelse (OS) er defineret som tiden fra randomisering til død af en hvilken som helst årsag.
- Fjernrecidivfri overlevelse (DDFS) defineret som tid fra randomisering til et hvilken som helst tilbagefald eller metastatisk sygdom (for eksempel andet andre steder end lokalt i mastektomiarret /brystvæg /huden, ipsilaterale bryst i tilfælde af brystbevarende operation, ipsilaterale axil og interne mammae lymfeknuder), sekundær (ikke bryst) malignitet, eller død af en hvilken som helst årsag uanset hvilket der kommer først.
- Brystkræft frit interval (BCFI) defineret som tid fra randomisering til lokal (inkl. tilbagefald begrænset til bryst efter brystbevarende behandling), regional eller fjernrecidiv, eller kontralateral brystkræft. Tilsynekomst af DCIS eller LCIS enten i det ipsilaterale eller i det kontralaterale bryst er ikke at betragte som en BCFI hændelse, men skal rapporteres på follow up formularen (E).
- Lokalisation for første DFS tilbagefald.
- Sekundær (ikke bryst) malignitet.
- Dødsfald uden forudgående cancersygdom.
- Bivirkninger

6.2 Diagnosticering af hændelser

Tidspunktet for behandlingssvigt afhænger af tilsynekomst af metastaserende sygdom som kan klassificeres som enten suspekt eller acceptabelt. Under alle omstændigheder, skal dette specificeres og rapporteres. Acceptabel tilsynekomst af behandlingssvigt afhængigt af lokaliseringen som defineret nedenfor. Enhver hændelse som ikke er inkluderet i denne sektion, er at betragte som uacceptabelt og som evidens for tilbagefald af sygdom. Behandlingssvigt inkluderer: lokalt, regionalt, kontralaterale bryst og fjernrecidiv, sekundær (ikke bryst) , og død uden tilbagefald af sygdom. Histologisk bekræftelse af cytologisk evidens på tilbagefald anbefales på nemt tilgængelige læsioner.

Dato for behandlingssvigt er tidspunktet for tilsynekomst af første suspekke læsion, eller metastaser. Alle hændelser beskrevet nedenfor skal noteres på follow up formularen (E).

6.2.1 Lokal recidiv

Lokal recidiv er defineret som tilbagefald i en hvilken som helst bløddel af ipsilaterale, bevarede bryst eller brystvæg, mastektomi ar, og/eller hud (regio mammae).

Acceptabelt recidiv i bevarede bryst: positiv cytologi eller histologi.

Acceptabelt tilbagefald i brystvæg, mastektomiar, og/eller hud: positiv cytologi eller histologi eller tilsynekomst af ny læsion (ved CT eller MRI) uden tegn på indlysende benign ætiologi.

Suspekt: en synlig eller palpabel læsion.

Tilstedeværelse af DCIS eller LCIS enten ipsilateralt eller i kontralaterale bryst betragtes ikke som et BCFI hændelse, men bør noteres på follow up formularen (E).

6.2.2 Regionalt tilbagefald

Regionalt tilbagefald defineres som tumor tilbagefald i ipsilaterale axillære lymfeknuder, ekstranodalt bløddelsvæv i ipsilaterale axil, ipsilaterale interne mammae lymfeknuder, og eller ipsilaterale supraclavikulære lymfeknuder.

Acceptabelt: positiv cytologi eller histologi eller tilsynekomst af ny læsion bedømt ved CT eller MRI uden tegn på benign ætiologi.

Suspekt: En synlig eller palpabel læsion.

6.2.3 Tilbagefald i kontralaterale bryst

Acceptabelt: positiv cytologi eller histologi.

Suspekt: En synlig eller palpabel læsion, mistanke om recidiv ved mammografi, ultralyd, eller MRI.

Tilsynekomst af DCIS eller LCIS i kontralaterale bryst er ikke at betragte som DFS.

6.2.4 Fjernrecidiv

Tumorer i alle områder andre end de ovenfor definerede betragtes som fjernrecidiv. Følgende kriterier gælder her:

6.2.4.1 Knoglemarv

Acceptabelt: positiv cytologi, aspiration, eller biopsi.

Suspekt: Uforklaret nedsat blodtælling og/eller leuko-erythroblastisk blodbillede.

6.2.4.2 Lunge

Acceptabelt: Positiv cytologi eller histologi eller positiv CT eller MRI uden åbenlys benign ætiologi eller tegn på progressiv sygdom. (Progressiv sygdom defineres ved to på hinanden følgende røntgenbilleder (minimum 4 ugers mellemrum), hvoraf det sidste viser tegn på forværring af sygdom.)

Suspekt: Ny radiologisk læsion (ER).

6.2.4.3 Pleura

Acceptabel: Positiv cytologi eller histologi

Suspekt: Ny pleural effusion.

6.2.4.4 Knogler

Acceptabelt: Positiv cytologi eller histologi eller positiv røntgen, MRI, eller CT, en knoglescintigrafi med nye multiple læsioner og ingen tydelig benign ætiologi.

Suspekt: Skelletale symptomer eller positive scanninger som kun viser en ny læsion (indtil den er bekræftet på anden vis).

6.2.4.5 Lever

Acceptabelt: positiv cytologi eller histologi, eller positiv CT eller MRI uden åbenbar benign ætiologi, eller tegn på progressiv sygdom ved ultralyd. (Progressiv sygdom i dette tilfælde konfirmeret ved to på hinanden efterfølgende ultralydsscanninger hvoraf den sidste viser forværring af sygdom).

Suspekt: en af to følgende: Hepatomegali ved objektiv undersøgelse, tvivlsom ultralydsscanning eller abnorme leverfunktionsundersøgelser.

6.2.4.6 Centralnerve systemet

Acceptabelt: positiv cytologi eller histologi. Positiv MRI eller CT hvis der klinisk er tegn på mistanke om metastaser.

Suspekt andre kliniske fund som giver mistanke om denne diagnose.

6.2.4.7 Fjernt liggende lymfeknuder

Acceptabelt: positiv cytologi eller histologi, eller forstørrede lymfeknuder set på CT eller MRI, eller progressiv sygdom ved objektiv undersøgelse uden åbenlyse tegn på benign ætiologi.

Suspekt: tilsynekomst af forstørrede lymfeknuder ved objektiv undersøgelse.

6.2.4.8 Andre steder

Acceptabelt: positiv cytologi eller histologi eller tegn på progressiv sygdom, hvis der kun er brugt indirekte diagnosemetoder (f.eks., røntgen).

Suspekt: Klinisk eller radiologisk tilsynekomst af tegn på tumor.

6.3 Øvrige hændelser

6.3.1 Sekundære (ikke bryst) malignitet

Ethvert positivt tegn på diagnosticeret sekundær (ikke bryst) malignitet anden end basalcelle eller planocclulært carcinom på huden, cervical carcinoma in situ, eller blære carcinoma in situ betragtes

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964

Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015

EuDract: 2007-001370-88

som DFS hændelse og bør rapporteres på follow up formularen (E) og på Serious Adverse Event formularen (SAE-A og SAE-B).

6.3.2 Død uden forudgående cancertilfælde

Enhver død uden forudgående cancertilfælde beskrevet i afsnit 6.2.1 - 6.2.4 ovenstående betragtes som DFS hændelse. Død, dato, og årsag til denne skal rapporteres på follow up formularen (E) uanset om det sker under eller efter forsøgsbehandlingen, og på Serious Adverse Event formularen (SAE-A og SAE-B) hvis det sker under forsøgsbehandlingen.

6.3.3. Andre bemærkelsesværdige hændelser

Disse hændelser anses IKKE som endemål i dette forsøg, men skal rapporteres på follow up formularen (E).

- Ipsilateral og kontralateral in situ brystcancer
- Cervical carcinoma in situ, blære in situ cancer
- Basalt eller planocellulært hudcarcinom

7. Forløbsoversigt

7.1 Tabel over forløbsoversigt

Besøg	1A	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Årligt indtil død
År	0	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	
Måned	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	
Informeret samtykke til studie/patologiforsendelse	x											
Check af in-og eksklusionkriterier	x											
Anamnese	x											
Objektiv undersøgelse inklusiv vægt	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Østradiol, FSH, LH ^B	m											
Bivirkninger (AE) ^C	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Sen bivirkninger ^D												x
Blodprøver												
Hæmatologi ^E	r	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	
Klinisk kemi ^F	r	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	
Undersøgelser												
Mammografi ^G	r		r		r		r		r		r	
Røntgen af thorax ^H (frontal og sideoptagelse)	r	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	
Knoglescintigrafi ^I	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	
Abdominal UL, CT eller leverscanning ^J	r	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	
Gynækologisk undersøgelse ^K	m		m		m		m		m		m	
Knogledensitetsundersøgelse (BMD) ^L	m		m		m		m		m		m	

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135

Godkendt af Lægemedelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964

Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015

EuDract: 2007-001370-88

x = obligatorisk

r = anbefales

m = hvis medicinsk indiceret

Ordforklaring til tabel 7.1

A. Dagen for randomisering betragtes som dag 0 af hensyn til follow-up.

B. Biokemisk evidens for definitiv postmenopausal status, bedømt ved østradiol, FSH og LH værdier indenfor det postmenopausale område, behøves ved indgang i studiet for nogle patienter som defineret i sektion 3.1.1

C. Bivirkninger skal graderes i henhold til NCI CTCAE V.3 (Appendix II). Følgende målrettede bivirkninger skal noteres i CRF i den periode under hvilken de opstår:

- Hedestigninger/svedeture
- Osteoporose
- Knoglefraktur
- Muskel-og led symptomer (muskelsmerter, ledsmerter, stivhed som ikke inkluderer knoglefrakturer)
- Humørsvingninger / depression
- Hypertension
- Iskæmisk hjertesygdom /infarkt
- Trombose /embolus
- CNS, iskæmi
- CNS,haemorragi,
- Søvnløshed
- Træthed
- Knoglesmerter
- Andre bivirkninger ≥ 3

D. Sene bivirkninger (bivirkninger der opstår efter forsøgsbehandlingen er afsluttet), skal rapporteres på followup form (E).

E. Hæmatologi anbefales indenfor 2 måneder før randomisering og bør gentages ved enhver klinisk indikation.

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964

Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015

EuDract: 2007-001370-88

F. Klinisk kemi (inklusive leverfunktionsundersøgelser med basiske fosfater) anbefales indenfor 2 måneder før randomisering og bør gentages ved enhver klinisk indikation.

Røntgen undersøgelser

G. Bilateral mammografi anbefales indenfor et år før randomisering. En mammografi af brystbevarede og kontralaterale bryst anbefales med årlige intervaller eller i henhold til nationale standarder eller den specifikke hospitalsstandard.

H. Røntgen af lunger anbefales inden randomisering. Røntgen af lunger bør foretages på medicinsk indikation eller i henhold til specifikke lokale standard. Både frontal og sideoptagelse bør foretages.

I. Knoglescintigrafi bør udføres ved baseline hvis medicinsk indiceret. Knoglescintigrafi bør udføres under behandling med studiemedicinen hvis basiske fosfater er signifikant forhøjet (f.eks. 3 x UNL) eller hvis medicinsk indiceret på anden vis (f.eks. knoglesmerter). Hvis knoglescintigrafi giver mistanke om metastaser, bør disse områder bekræftes ved røntgen, CT eller MRI.

J. Abdominal ultralyd eller leverscanning eller abdominal CT anbefales før randomisering hvis leverfunktionsundersøgelser er signifikant abnorme, hvis medicinsk indiceret eller i henhold til lokale standarder

Andre procedurer

K. I tilfælde af gynækologiske symptomer (f.eks. unormal vaginal blødning) bør patienterne have foretaget gynækologisk undersøgelse.

L. Osteodensitometri, DEXA-scanning bør foretages ved baseline og herefter årligt i 5 år hvis medicinsk indiceret.

7.2 Bivirkningsrapportering

Hovedkriteriet for tolerabilitet er tilstedeværelsen af toksicitet og bivirkninger. Graden og årsagen vil blive klassificeret i henhold til NCI CTCAE Version 3.0. CTCAE kan downloades fra hjemmesiden på (<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>).

En uønsket hændelse er defineret som en uønsket medicinsk hændelse som finder sted fra første dosis af studiemedicin indtil 30 dage efter den sidste dosis, uanset om den er betragtet som værende relateret til medicinen.

I tillæg bør enhver kendt utilsigtet hændelse som opstår efterfølgende til en bivirkningsrapporteringsperiode, der af investigator anses for at være muligt relateret til protokolbehandlingen, betragtes som en uønsket hændelse.

Symptomer fra den aktuelle kræftsygdom skal ikke rapporteres som en uønsket hændelse.

Graden for hændelsen giver et kvalitativt udtryk for udbredelsen eller intensiteten, sådan som den tolkes af investigator eller rapporteres fra patienten. Sværhedsgraden er ikke udtryk for hændelsens kliniske alvorlighed, kun graden eller udstrækningen af lidelsen eller hændelsen (f.eks. svær kvalme, eller milde kramper), og er ikke udtryk for relation til studiemedicinen.

Graderingen for andre uønskede hændelser, som ikke er dækket af toksicitets graderingsskala af NCI:

1 = Grad 1	Mild
2= Grad 2	Moderat
3= Grad 3	Alvorlig
4= Grad 4	Livstruende
5= Grad 5	Dødelig

7.3 Indrapportering af Serious Adverse Event (SAE)

7.3.1 Definition

En SAE defineres som en uønsket medicinsk hændelse/ adverse drug experience, som opstår under eller 30 dage efter at man har stoppet forsøgsbehandlingen således, at enhver dosis resulterer i et af følgende

- Resulterer i død
- Er livstruende
- Resulterer i betydelig eller forlænget hospitalsindlæggelse
- Resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed
- Er en uventet grad 4 toksicitet
- Fører til medfødt anomali eller misdannelser
- Er en sekundær (ikke bryst) malignitet

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964

Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015

EuDract: 2007-001370-88

- Fører til signifikant medicinsk intervention

Anden malign sygdom (ikke bryst) betragtes altid som SAEs uanset hvornår de er diagnosticeret. Disse hændelser skal rapporteres på Serious Adverse Event formularerne (SAE-A og SAE-B) og på follow up formularen (E).

Enhver signifikant eller vigtig medicinsk hændelse som kan udsætte patienten for risiko betragtes også som en alvorlig uønsket hændelse.

Alvorlige inkluderer også enhver anden hændelse som investigator eller IBCSG sikkerhedsafdeling bedømmer til at være alvorlig eller som bliver bedømt til at være alvorlig af myndighederne i det land, hvor hændelsen er opstået.

En uventet hændelse er en, som ikke er beskrevet under kendt toksicitet i produktresuméet.

En relateret uønsket hændelse er en, som af investigator anses, for at der er sandsynlig risiko for at hændelsen er relateret til forsøgsmedicinen. Alle uønskede hændelser som bedømmes til at have sandsynlig årsagssammenhæng til forsøgsmedicinen kvalificerer til at være en Adverse/ Reaction / uønsket reaktion.

7.3.2 Undtagelser fra definitionen

Enhver død eller alvorlig uønsket hændelse som opstår mere end 30 dage efter at studiemedicinen er stoppet, men som betragtes til at være i det mindste som muligt relateret til den tidligere forsøgsmedicin, betragtes også som en SAE. Alle alvorlige uønskede hændelser skal også rapporteres i den periode for hvilken forsøgsprotokollen interferer med standardbehandlingen som patienten modtager. Tilfælde af sekundære (ikke bryst) malignitet og medfødte abnormaliteter skal betragtes som værende SAEs, uanset om de opstår under eller efter forsøgsbehandlingen.

Hændelser som ikke betragtes som alvorlige uønskede hændelser er hospitalsindlæggelser som opstår under følgende omstændigheder:

- Elektiv kirurgi; opstår på ambulant basis og som ikke resulterer i indlæggelse (hospitalisering < 24 timer);
- Er en del af den normale behandling eller monitorering for forsøgsbehandlingen;
- Sygdoms progression.

7.3.3 Indrapportering af SAEs

Enhver alvorlig uønsket hændelse som opstår efter at patienten har underskrevet informeret samtykke skal rapporteres. Information om alle serious adverse events skal indsamles og indrapporteres på IBCSGs Serious Adverse Event report forms (SAE-A og SAE-B).

For at sikre patientsikkerheden, skal IBCSG have kendskab til enhver SAE på den måde som procedurerne er beskrevet nedenfor:

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135
Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964
Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015
EuDract: 2007-001370-88

- Den investigator eller læge der er ansvarlig for patienten, skal faxe en signeret Serious Adverse Event form (SAE-A) på engelsk indenfor 24 timer efter kendskab til hændelsen til DataFax til dataafsendelsesfaxnummeret for det deltagende center. En kopi vil automatisk blive sendt til IBCSGs koordinerende center for medicinsk gennemgang.
- Follow-up informationen skal være færdiggjort på en Serious Adverse event form (SAE-B) indenfor 15 dage efter den initiale rapport og skal faxes til DataFax til dataafsendelsesfaxnummeret for det deltagende center. En kopi vil automatisk blive videresendt til IBCSGs koordinerende center. Hvis hændelsen ikke er afsluttet inden for de 15 dage, afsendes en tillægs Serious Adverse Event form (SAE-B) for at rapportere den endelige afklaring.
- Hvis en ikke alvorlig hændelse bliver alvorlig, skal denne og anden relevant follow-up information ligeledes afsendes inden for 24 timer.

IBCSG's koordinerende center vil informere Novartis, samarbejdspartnere og andre relevante personer om alle SAEs relateret til forsøgsmedicinen (enten for hver investigator eller IBCSG's medical review) inden for 24 timer efter modtagelsen i IBCSG's koordinerende center.

IBCSG's koordinerende center vil rapportere SAEen og forberede et samlet referat af alle SAEs modtaget i slutningen af måneden. Principal Investigator vil modtage rapporten på en månedlig basis, og disse rapporter kan findes på IBCSG's hjemmeside (www.ibcsg.org).

8. Data fremsendelse

Vi vil udføre dette studie i henhold til ICH God klinisk Praksis(GCP) guidelines.

At opbevare præcise og overensstemmende CRF er essentielt i et multicenterforsøg. Følgende formularer skal fremsendes i henhold til beskrevne tidspunkter for hver patient.

8.1. Case report forms skema

RANDOMISERINGS FORMS		
Informeret samtykke	Samtykke til at deltage i forsøget	Indhentes inden randomisering og opbevares i patientens journal
Samtykke til vævsblok	Samtykke til afsendelse af vævsblok	Indhentes inden randomisering og opbevares i patientens journal
Form PMC	Samtykke til Patologi materiale form	Datafaxes efter randomiseringen sammen med Form 35-A

Form 35-A	Bekræftelse på registrerings form	Udfyldes før du kontakter Randomiseringscenteret eller før du indfører det i IBCSGs Registrerings/randomiseringssystem for at randomisere. DataFax, skal udfyldes for alle randomiserede patienter.
BASELINE FORMS		
Form 35-H	Anamnese Form	DataFax indenfor 1 måned fra randomisering
Patologi rapport	Patologi rapport på oprindelig diagnose	DataFax indenfor 1 måned fra randomisering. Se sektion 10 for krav til patologimateriale.
Form 35-AE	Bivirknings Form	Udfyldes før start på protokolbehandling (letrozol) og DataFax indenfor 1 måned fra randomisering. Denne Form skal også bruges ved follow-up (se instruktionen for nedenfor).
FOLLOW-UP FORMS		
Form 35-E	Follow-up Form	DataFax hver 6 måned fra år 1 til 5, herefter årligt indtil død.
Form 35-L	Letrozole Form	DataFax ved hver follow-up periode indtil studiemedicinen er ophørt
Form 35-AE	Bivirknings Form	DataFax ved hver follow-up periode under protokolbehandling (letrozole). Denne form skal også benyttes ved baseline.
Form35-CCM	Medicin registrerings Form	DataFax ved hver follow-up periode under potokolbehandling(letrozol). Denne form skal også benyttes ved baseline.
BIVIRKNINGSSTYREDE FORMS		
Form 35-SAE-A	Serious Adverse Event Form (A)	DataFax indenfor 24 timer efter at

		SAE'en opstår, se sektion 7.3
Form 35-SAE-B	Serious Adverse Event Form (B)	DataFax inden 15 dage fra den initiale rapport og/eller ved den afsluttende SAE rapport, se sektion 7.3

Data Managers manualen for dette forsøg indeholder instruktion til fremsendelse af data ved hjælp af DataFax systemet.

8.2 Underskrift og afsendelse af formularer

Alle formularer skal signeres af principal investigator eller anden udpeget person. Autorisations log (se Appendix IV) skal udfyldes for hvert deltagende center.

CRFs skal faxes til et IBCSG DataFax nummer. SAE forms skal også faxes til et IBCSG DataFax nummer til brug for automatisk videresendelse til IBCSGs koordinerende center. Fyldestgørende instruktion om afsendelse af formularer vil blive uddelt til hvert deltagende center og vil være tilgængeligt på IBCSGs hjemmeside (www.ibcsg.org). På hjemmesiden vil en liste over faxnumre til brug for afsendelse af CRFs være at finde på hjemmesiden.

For centre som deltager som del af en gruppe: De bedes konsultere den deltagende gruppe med henblik på specifik logistik information (Appendix VI) for speciel instruktion omkring afsendelse af data. DBCG varetager denne funktion for de deltagende danske afdelinger

8.3 Data håndtering

Data der indsamles i dette forsøg, vil blive sendt til IBCSGs data center i Amherst, NY, USA. Data centeret vil gennemgå data og udforme spørgsmål Queries og til formularerne. IBCSGs koordinerende center i Bern, Schweiz vil sørge for medical review og opsamling af SAEs. IBCSGs statistiske center i Boston, MA, USA, vil stå for dataanalysen.

8.4 Investigators file

Hvert deltagende center skal opbevare dokumentationen for dette forsøg i en investigator file som bør inkludere følgende dokumenter:

- Protokol appendices
- Amendments
- Underskrevne Protokol Signatur Pages
- Eksemplarer af CRF inklusiv udskrevne SAE formularer
- Data Managers' Manual

- Dokument over indlysende rettelser
- Randomiserings Manual
- Patient information og samtykkeerklæringer godkendt af Etisk Komite
- Investigator's Brochure og opdateringer
- Etisk Komites godkendelse af protokollen, patient informationen og informeret samtykke, amendments
- Etisk komites gennemgang af SAEs, kopi af investigators kommunikation, og andre dokumenter
- Korrespondance med Etisk Komite
- Information om sikkerhed ved fejlhåndtering
- Aftaler med IBCSG
- Korrespondance med IBCSGs koordinerende center, Data Management Center
- SAE rapporter fra IBCSGs koordinerende center
- Løbende rapporter fra IBCSG
- Normale laboratorieværdier
- Laboratorie/certifikation
- CV på principal investigator og co-investigatører
- Autorisations log
- Patient identifikations log
- Medicinregnskabs log (inklusive certifikater til destruktion hvis muligt)
- ICH GCP guidelines/opdateringer på Helsinki deklARATIONEN
- Audits/monitorerings rapporter

8.5 Autorisations log

Principal investigator (PI) skal udpege de øvrige medlemmer af det kliniske studie team, som er superviseret af principal investigator (PI) og godkendt til at udfylde CRFs, queries, etc. (se skabelon i Appendix IV).

8.6 Patientidentifikations log

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135
Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964
Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015
EuDract: 2007-001370-88

I henhold til lovgivning og GCP overholder protokollen diskretion med hensyn til personlige data. Derfor bør ingen patientnavne fremgå af CRF eller på anden dokumentation som bliver fremsendt til IBCSGs centrale kontor. Emner der kan bruges til at identificere en patient inklusiv initialer af patientnavn, fødselsdato, randomiseringsnummer. Når ingen navne bruges, er det normalt nødvendigt med to af de nedenstående til at identificere en patients journal. Det er derfor af yderste vigtighed at den lokale data manager opbevarer en identifikations log for alle patienter, som er inkluderet i dette forsøg:

- Patientens navn
- Patientens initialer
- Randomiserings nummer
- Fødselsdato

Andre punkter der kan tilføjes til denne liste er dato for randomisering og behandlings arm.

9. Statistiske afsnit (ikke oversat)

10. Yderligere protokolspecifikke evalueringer

10.1 Patologi og patologimateriale opbevaring

10.1.1 Pato-anatomiske forhold

Patologens arbejde er basis for succes i alle studier. Hvert deltagende center bør udpege en patolog som er ansvarlig for patienterne i forsøget. Patologen bestemmer diagnosen, klassificerer, og graderer tumor; evaluerer ikke-tumorstørrelse i brystet samt lokal og regional spredning i biopsien og /eller mastektomi præparat, herunder præcis dokumentation på tumorstørrelse, margener på primær tumor, det totale antal lymfeknuder som er undersøgt, og antal af lymfeknuder involveret. Alle lymfeknuder bør eksamineres for hver patient. Hvis patienten har fået sentinel node biopsi, evalueres enkelt sentinel node. Den centrale review patolog gennemgår alt indsendt materiale og foretager den endelige centrale patologivurdering.

Følgende ting er nødvendige for alle patienter:

1. Patologi rapporter (inklusive steroid hormon receptor bestemmelse)
2. Vævsblok for opbevaring (ideelt bør en vævsblok indeholde som minimum noget af invasiv cancer fra periferien af tumoren).
3. En normal vævsblok til opbevaring i tumorbank.
4. Repræsentative H&E snit fra de ovenstående vævsblokke

Vævsblokkene vil blive returneret til de deltagende centre på forespørgsel efter at 4 en-millimeter biopsier der er taget fra med henblik på tissue micro-arrays (TMAs).

Alle rapporter, præparater, og vævsblokke skal markeres med randomiseringsnummer. Hvis materialet ikke er ordentligt markeret, kan det ikke garanteres, at præparater og blokke bliver videresendt til den centrale patologiske review kontor. Vær opmærksom på at blokke og præparater er omhyggeligt pakket da de ellers nemt vil kunne blive skadet under transporten. Præparaterne bør sendes i med sikker forsendelse og bør foldes i stødabsorberende materiale for at forebygge enhver form for rystelser. Præparater og blokke som ikke er omhyggeligt pakket vil kunne bevæge sig rundt hvis æsken bliver rystet.

10.1.2 Patologimaterialehåndtering

I Danmark indsamles og opbevares væv i DBCG, der sender det nødvendige materiale (snit) til IBCSG har etableret et centralt lager for vævsblokke og præparater for hver patient som er inkluderet i IBCSGs kliniske undersøgelser. Det nødvendige patologimateriale (beskrevet i en tidligere sektion) vil blive afsendt til, katalogiseret og opbevaret af IBCSGs koordinerende center kontor i Bern (**IBCSG Coordinating Center, Pathology Coordinating Office, Effingerstrasse 40, CH-3008 Bern**). Primær tumors H&E sektion og vævsblokke sendes til et centralt laboratorium til centralt patologi vurdering til det Europæiske Institut for Onkologi i Milano, Italien, og vil herfra blive returneret til IBCSGs vævsbank i Bern til opbevaring. Den centrale patologi vurderings rapport vil være tilgængelig for institutionens patologer som ønsker at se disse. Den centrale patologi vurdering vil inkludere histo-patologiske parametre (tumortype og gradering, tilstedeværelse af peritumoral vaskulær invasion), hormonreceptorer (østrogen og progesteronreceptorer), HER2 status og tumor proliferative markører (Ki-67). Testning for arvelige gener er ikke en del af den centrale patologi vurdering i dette studie. Blokkene vil være til stede for prospektive og retrospektive studier godkendt af IBCSGs biologiske protokol arbejdsgruppe og af IBCSGs etiske komite.

IBCSG har behov for en passende vævsbank til nyere markører som højst sandsynligt vil blive mulige at undersøge i en nær fremtid. Især, vil IBCSG forvente at nye prædiktive parametre vil kunne bestemmes ved gen ekspressions profilering. Dette vil åbne op for i det mindste en af følgende muligheder:

1. Anvendelse af gen ekspressions profiler i paraffin indlejret materiale
2. Identifikationen af specifikke mRNAs som muligt kunne opdages ved molekulær biologiske metoder (RT-PCR, in situ hybridisering, ect.) i paraffin omsluttet væv.
3. Identifikation af protein molekyler der kan opdages ved immuno-histokemi.

Disse metoder vil højst sandsynligt kræve en sammenligning mellem neoplastisk og normalt væv, og det er derfor, at IBCSG vil opbevare to sæt prøver på hver patient. I mange tilfælde (men ikke alle) findes normalt væv rundt om de invasive tumorer. Separate blokke er nødvendige for at undgå at neoplastiske celler kontaminerer de normale prøver. I Danmark opbevares alt væv i DBCG. Der

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964

Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015

EuDract: 2007-001370-88

fremsendes kun væv til IBCSG m.h.p. datavalidering og kvalitetssikring. Hvis der senere opstår ønske om analyser på væv fra danske patienter vil det ske efter udarbejdelse, indsendelse og godkendelse af en konkret projektplan/ subprotokol. DBCG's patologiudvalg superviserer og har i denne forbindelse ansvaret for at alle nationale og internationale love og regulativer overholdes.

10.2 Patient rapporterede symptomer og livskvalitets substudier

Nogle af de deltagende centre vil deltage i supplerende studie i Patient Rapporterede Symptomer om livskvalitet. Detaljer for rationale, logistik, og statistiske betragtninger findes i Appendix III.

11. Myndighedsgodkendelsesprocedurer og patient informeret samtykke

11.1 Etisk komite (E.C.)

Alle protokoller og informeret samtykke skal være godkendt af EK. ERB/IRB skal indeholde et skrevet og signeret godkendelsesbrev eller formular som skal indeholde en godkendelse af den udpegede investigator, af protokollen (protokoltitel og versions nummer), og den informerede samtykke erklæring. Dokumentation for Etisk Komites godkendelse skal sendes til IBCSGs koordinerende center før inkluderingen af første patient. IBCSGs etiske komite vil også godkende protokollen og gennemgå den årligt.

11.2 Myndighedsgodkendelsesprocedurer

Hvis det er muligt i tillæg til godkendelsen fra etisk komite i henhold til national lovgivning, skal protokollen, andre protokolrelaterede dokumenter inklusiv patient informationen og samtykkerklæring og andre dokumenter som er nødvendige lokalt, sendes til og godkendes af sundhedsmyndighederne. Dokumentation for Sundhedsstyrelsens (Lægemiddelstyrelsen) godkendelse skal sendes til IBCSGs koordinerende center før det deltagende center kan aktiveres.

11.3 Beskyttelse af forsøgspersoner

IBCSG har et kontor for human forskningsbeskyttelse (OHRP) Federal Wide Assurance (FWA00009439) som følger alle de politikker og procedurer som er del i denne forsikring. Alle potentielle personer som kan indgå i dette forsøg vil modtage fuld forklaring på forsøget, dets formål, behandlinger, risici, fordele, og alle øvrige punkter som er nævnt i sektion 11.4. Øvrige institutions specifikke sektioner bør tilføjes til Appendix I, som beskrevet i sektion 11.4. Patientjournalen skal være tilgængelig for gennemgang fra IBCSGs audit team som beskrevet i sektion 11.4

Serious Adverse Event (SAE) rapporter vil blive uddelt på månedlig basis. Desuden vil de være tilgængelige på IBCSGs hjemmeside (www.ibcsg.org) for IBCSGs medlemsinstitutioner.

11.4 Informeret samtykke

Informeret samtykke for hver patient vil blive indhentet før initiering på enhver forsøgsprocedure i henhold til "IBCSG's patientinformation og informeret samtykke". (se Appendix I.) En signeret og

dateret kopi af den informerede samtykkeerklæring bør gives til hver patient og en original kopi bør opbevares i investigators forsøgsjournaler. En informeret samtykkeerklæring skal være tilgængelig i tilfælde af data audits. Verifikation af det signerede informerede samtykke og den signerede dato er et krav for randomisering til dette forsøg.

”Helsinki deklARATIONEN” (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) anbefaler at samtykke opbevares fra hver potentiel patient i biomedicinsk forskningsforsøg efter formålene, metoder, forventede fordele, og potentielle bivirkninger i dette forsøg, og disse ulemper det måtte indeholde, at de alle bliver forklaret for forsøgspersonen af lægen. En potentiel patient bør også informeres om hendes rettigheder til ikke at deltage eller til at trække sig tilbage fra forsøget på et hvilket som helst tidspunkt. Patienten bør fortælles at materialet fra hendes tumor vil blive opbevaret og måske blive brugt til fremtidige studier som ikke er beskrevet i denne protokol.

Hvis patienten er i et afhængighedsforhold til lægen eller giver samtykke under pres, bør det informerede samtykke indhentes af en uafhængig læge. Hvis patienten er umyndig (f.eks. er mindreårig, eller mentalt retarderet), bør informeret samtykke opnås fra forældrene, eller udpeget værge, eller anden myndighedsrepræsentant i overensstemmelse med landets love i hvilket dette forsøg finder sted. Ved at signere denne protokol, accepterer investigator at udføre forsøget i henhold til Good Clinical Practice og ”Helsinki DeklARATIONEN”

IBCSG anerkender at enhver institution har dets egne lokale, nationale, og internationale guidelines at følge med hensyn til informeret samtykke. Derfor vil vi udlevere et eksempel på en skabelon til patientinformation og en informeret samtykke formular (Appendix I), som kan downloades og tilrettes til passende information specifikt til jeres institution (se www.ibcsg.org) for IBCSGs medlemmer. Skabelonen til patientinformationen og informeret samtykke er blevet skrevet i henhold til ICH guidelines hvilket erklærer at informeret samtykke skal følge GCP reglerne og de etiske principper, som har sin oprindelse i ”Helsinki DeklARATIONEN”. Den endelige version bør godkendes af Den Centrale Videnskabetiske Komité.

11.5 Sikkerhed

IBCSG udfører forsøg i henhold til ICH Good Clinical Practice (GCP) guidelines. Studie datamanageren gennemgår hver CRF når den er modtaget. I tillæg hertil vil IBCSGs lægelige rådgiver gennemgå hver sag på specifikke tidspunkter. IBCSG udfører periodiske audits for at sikre at forsøget bliver udført ordentligt, for at verificere overensstemmelse med GCP, for at udføre kilde data verifikation.

12. Administrative overvejelser

12.1 Forsikring

IBCSG vil lave en kontrakt med et passende forsikrings-selskab liability insurance i dette forsøg. Patienterne som lider skade på grund af forsøget bør informere deres læge øjeblikkeligt om dette. Den lokale gruppe/institution bør rapportere alle påpegede krav øjeblikkeligt til IBCSGs koordinerende center.

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964

Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015

EuDract: 2007-001370-88

IBCSGs forsikring dækker IKKE patienter fra USA eller Canada. Hver gruppe vil være ansvarlig for at sørge for relevant forsikringsdækning.

12.2 Styregruppe

En styregruppe vil blive udpeget til dette forsøg. Det primære ansvar for styregruppen er tosidet. For det første, er styregruppen ansvarlig for at fastholde den videnskabelige integritet i dette forsøg, f.eks. ved at anbefale ændringer til protokollen set i lyset af vigtige kliniske eller videnskabelige data fra øvrige forsøg. Sekundært er styregruppen ansvarlig for at føre anbefalingerne fra IBCSGs Data og Safety Monitoring Committee ud i livet (se sektion 9.5). Medlemmerne vil inkludere IBCSGs funktionærer, studie-koordinatoren og co-chairs, forsøgs statistikere, repræsentanter fra nogle af de deltagende institutioner og grupper, og repræsentanter fra Novartis.

Generelt ansvarsområde:

Styregruppen har autoritet til at lave og implementere en hvilken som helst endelig beslutning, så som f.eks. substudier fra forsøget eller amendments til forsøgsprotokollen, og kan anbefale en afslutning af forsøget.

IBCSG Forretningsudvalg er ansvarlig for at implementere alle endelige beslutninger, som er taget af Styregruppen.

IBCSGs bestyrelse beslutter hvornår dette forsøg skal stoppe.

13. Litteratur (Numrene i litteraturlisten henviser til den engelsksprogede protokol)

1. Boyle P, Ferlay J: Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 16:481-8, 2005.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormone replacement therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687-717, 2005
3. Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, et al: Overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 95:2006-16, 2002
4. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al: Letrozole, a new oral aromataseinhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effectand improving efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 16: 453 – 61, 1998
5. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al: Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 19:2596-606, 2001
6. Investigator's Brochure, FEM345, Letrozole Edition 11, release date 23-Sep-2006 Novartis Ltd., Basel, Switzerland
7. Bhatnagar AS, Häusler A, Schieweck, K, et al: Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J. Steroid Biochem Molec Biol* 37:1021-27, 1990

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135

Godkendt af Lægemedelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964

Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015

EuDract: 2007-001370-88

8. Bhatnagar AS, Batzl C, Häusler A, et al: The role of estrogen in the feedback regulation of follicle-stimulating hormone secretion in the female rat. *J Steroid Biochem Molec Biol* 47:161-166, 1993
9. Iveson TJ, Smith EE, Ahern J, Smithers DA, et al: Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20 267 in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Res* 53:266-270, 1993
- IBCSG 35-07/BIG 1-07 Study of Letrozole Extension (SOLE) 41
V1.2 06 July 07
Coordinating Center Effingerstrasse 40 CH-3008 Bern Switzerland www.ibcsg.org
10. CGS 20267: (Non-steroidal aromatase inhibitor): Open, Phase I trial in post Menopausal patients with advanced breast cancer. Trial protocol No. ARJBC 1. CIBA-GEIGY Ltd., Basle, Switzerland. October 22,1993
11. CGS 20267: (Non-steroidal aromatase inhibitor): Open, Phase I trial in post menopausal patients with advanced breast cancer. (Extension Phase). Report AR/BC.CIBA Pharmaceuticals Ltd., Horsham, UK. July 31, 1994
12. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, et al: Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptorpositive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 19:3808-16, 2001
13. The ATAC Trialists' Group: Arimidex, tamoxifen alone or in combination Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 359:2131-9, 2002
14. The ATAC Trialists' Group: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 98:1802-10, 2003
15. ATAC Trialists' Group: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer, *Lancet* 365:60-2, 2005
16. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, et al: Five years of Letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrineresponsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol*, in press
17. BIG 1-98 Collaborative Group: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 353:2747-57, 2005
18. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al: A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 350:1081-92, 2004
19. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al: Switching of postmenopausal women with endocrineresponsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial, *Lancet* 366:455-62, 2005
20. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al: Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial, *J Clin Oncol* 23:5138-47, 2005
21. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al: A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 349:1793-1802, 2003
22. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al: Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 97:1262-71, 2005
23. Song RX, Mor G, Naftolin F, McPherson RA, et al: Effect of long-term estrogen

Godkendt af VEK 260509, j.nr. H-D-2008-135

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 180609, j.nr: 2612-3964

Datatilsynet, godkendt den 190608, j.nr.:2007-58-0015

EuDract: 2007-001370-88

- deprivation on apoptotic responses of breast cancer cells to 17beta-estradiol. *J Natl Cancer Inst* 93:1714–23, 2001
24. Lewis JS, Cheng D, Jordan VC: Targeting oestrogen to kill the cancer but not the patient. *Br J Cancer* 90: 822–32, 2004
- IBCSG 35-07/BIG 1-07 Study of Letrozole Extension (SOLE) 42
V1.2 06 July 07
Coordinating Center Effingerstrasse 40 CH-3008 Bern Switzerland www.ibcsg.org
25. Lewis JS, Osipo C, Meeke K, et al: Estrogen-induced apoptosis in breast cancer model resistant to long-term estrogen withdrawal. *J Steroid Biochem Mol Biol* 94: 131–41, 2005
26. Yao K, Lee ES, Bentrem DJ, et al: Antitumor action of physiological estradiol on tamoxifen-stimulated breast tumors grown in athymic mice. *Clin Cancer Res* 6:2028–36, 2000
27. Lonning PE, Taylor PD, Anker G, et al: High-dose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 67:111–6, 2001
28. Iveson TJ, Smith IE, Ahern J, et al: Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 77:324–31, 1993
29. Osipo C, Liu H, Meeke K, et al: The consequences of exhaustive antiestrogen therapy in breast cancer: estrogen-induced tumor cell death. *Exp Biol Med* 229:722–31, 2004
30. Dunn C, Keam SJ: Letrozole: a pharmacoeconomic review of its use in postmenopausal women with breast cancer. *Pharmacoeconomics* 24:495-517, 2006
31. Gil JM, Rubio-Terres C, Del Castillo A, et al: Pharmacoeconomic analysis of adjuvant therapy with exemestane, anastrozole, letrozole or tamoxifen in postmenopausal women with operable and estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Transl Oncol* 8:339-48, 2006
32. Tu D and Goss P, personal communication, 2006.
33. East 4 (version 4.0.1) statistical software package. Cytel Software Corporation, Cambridge, MA, USA, 2005
34. O'Brien PC, Fleming TR: A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 35:549-556, 1979