

EUDRACT-NR.: 2010-024238-46	Protokoll-Nr.: D-III
Sponsor: Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 29, D-89081 Ulm Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. Wolfgang Janni, Universitätsklinik Ulm	
Leiterin der klinischen Prüfung: Prof. Dr. Tanja Fehm, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf	
Titel: DETECT III – Multizentrische, prospektiv randomisierte Phase III Studie zum Vergleich einer antineoplastischen Therapie allein versus einer antineoplastischen Therapie plus Lapatinib bei Patientinnen mit initial HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs und HER2-positiven zirkulierenden Tumorzellen.	
Studienmedikation: Lapatinib (Tabletten 250 mg)	
Behandlung und Dosierung <u>Studientherapie:</u> Die Chemo- oder endokrine Therapie nach Standard erfolgt gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Die individuelle Therapienentscheidung erfolgt nach Ermessen des verantwortlichen Prüfarztes unabhängig von der klinischen Studie. <u>Therapie mit Lapatinib:</u> Die Therapie mit Lapatinib wird den entsprechend randomisierten Patientinnen zusammen mit der indizierten Chemo- oder endokrinen Therapie verabreicht. Die Lapatinib-Einnahme erfolgt einmal täglich möglichst zur gleichen Tageszeit mindestens eine Stunde vor oder mindestens eine Stunde nach einer Mahlzeit. Die Behandlung mit Lapatinib sollte - wenn medizinisch indiziert – über die randomisierte Phase hinaus verlängert werden. Die Lapatinib-Dosierung erfolgt in Abhängigkeit von der vorgesehenen Chemo- oder endokrinen Therapie. Es dürfen nur mit Lapatinib zugelassene Medikamentenkombinationen verwendet werden, oder Medikamentenkombinationen mit Lapatinib, die bereits der klinischen Prüfung unterliegen. Die empfohlenen Behandlungspläne sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:	
Lapatinib + Monochemotherapie	Empfohlener Behandlungsplan
Lapatinib + Docetaxel	Lapatinib 1250 mg p.o./die + Docetaxel 75 mg/m ² d1 q3w, dann Lapatinib mono 1500 mg /die. Die Dauer der Behandlung mit Docetaxel erfolgt nach Ermessen des Prüfarztes. Primärprophylaxe mit Lipegfilgrastim (Lonquex®): Gabe von 6 mg 24 h nach der Verabreichung von Docetaxel, sofern keine Kontraindikationen bestehen.
Lapatinib + Paclitaxel	Lapatinib 1500 mg p.o./die + Paclitaxel 80 mg/m ² /weekly, oder Lapatinib 1500 mg p.o./die + Paclitaxel 175 mg/m ² d1, q3w, dann Lapatinib mono 1500 mg/die. Die Dauer der Behandlung mit Paclitaxel erfolgt nach Ermessen des Prüfarztes.
Lapatinib + Capecitabin	Lapatinib 1250 mg p.o./die + Capecitabin 2000 mg/m ² d1-14, q3w, dann Lapatinib mono 1500 mg/die. Die Dauer der Behandlung mit Capecitabin erfolgt nach Ermessen des Prüfarztes.
Lapatinib + Vinorelbin	Lapatinib 1000 mg p.o./die + Vinorelbin p.o.* 50 mg/m ² d1, 8 q3w, dann Lapatinib mono 1500 mg/die. Die Dauer der Behandlung mit Vinorelbin erfolgt nach Ermessen des Prüfarztes.
Lapatinib + NPLD (non pegylated liposomal Doxorubicin)	Lapatinib 1250 mg p.o./die + NPLD 60 mg/m ² d1 q3w, dann Lapatinib mono 1500 mg/die. Die Dauer der Behandlung mit NPLD erfolgt nach Ermessen des Prüfarztes.
Lapatinib + endokrine Monotherapie	leitliniengerechtes Therapieschema
Lapatinib + Aromatase-Inhibitoren (AI)	Lapatinib 1500 mg p.o./die + AI als Monotherapie nach Fachinformation

*Im Fall von Gegenanzeigen für orales Vinorelbin, kann i.v. Vinorelbin 20 mg/m² d1, 8 q3w in Kombination mit Lapatinib 1250 mg p.o./die als Alternative eingesetzt werden.

Nach Beginn der Behandlung mit Lapatinib wird die Lapatinib-Dosierung je nach Dosierung der verabreichten Standard-Therapie und in Abhängigkeit der aufgetretenen Nebenwirkungen angepasst. Die tägliche Maximaldosis von Lapatinib beträgt 1500 mg, die tägliche Minimaldosis 750 mg. Die Gabe von Lapatinib erfolgt über 12 Monate und kann nach der Behandlungsphase bei entsprechender medizinischer Indikation verlängert werden. Lapatinib wird unter Studienbedingungen von Novartis Pharma GmbH für die Dauer der individuellen Studienteilnahme (inklusive 2 Jahre Follow-Up-Phase) zur Verfügung gestellt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie erfolgt bei Progress der Erkrankung oder aus anderen Gründen für einen vorzeitigen Therapieabbruch. Die Dauer der Gabe der Standard- Chemo- oder endokrinen Therapie erfolgt leitliniengerecht und ist abhängig von der gewählten Dosierung sowie dem Auftreten eines Progresses der Erkrankung. Eine Beendigung oder Modifikation der Standard-Chemo- oder endokrinen Therapie ist entsprechend der Einschätzung des behandelnden Arztes auch aus anderen Gründen möglich.

Standard Chemo- oder endokrine Therapie (während der randomisierten Behandlungsphase)

Die Chemo- oder antihormonelle Therapie im Monotherapie-Arm soll gleich dosiert werden wie in der Kombinationstherapie mit Lapatinib.

Monochemotherapie	Empfohlene Dosierung
Docetaxel	75 mg/m ² i.v. d1 q3w
Paclitaxel	80 mg/m ² i.v. weekly <u>oder</u> 175 mg/m ² d1 q3w
Capecitabine	2 x 1000 mg/m ² p.o. d1-14 q3w
Vinorelbine	50 mg/m ² p.o.* d1+d8 q3w (Dosiseskulation nach Verträglichkeit möglich)
NPLD	60 mg/m ² i.v. d1 q3w
Endokrine Monotherapie	Empfohlene Dosierung
Exemestan	25 mg/d p.o.
Letrozol	2,5 mg/d p.o.
Anastrozol	1 mg/d p.o.

Tabelle 2: Behandlungsmöglichkeiten der Monochemo- oder endokrinen Therapie

*Bei Kontraindikation einer oralen Behandlung mit Vinorelbine, kann Vinorelbine intravenös 20 mg/m² d1, 8 q3w verabreicht werden (Dosiserhöhung nach Verträglichkeit möglich).

Therapie von ossären Metastasen mit Denosumab:

Alle Patientinnen mit ossären Metastasen sollen mit Denosumab (Xgeva® 120 mg, s.c. q4w) therapiert werden. Patientinnen, die vor Studienbeginn mit Bisphosphonaten behandelt wurden, werden – sofern keine Kontraindikationen vorliegen (wie z.B. eine ausgeprägte, unbehandelte Hypocalcämie oder Hypersensitivität gegenüber Denosumab oder den Arzneistoffträgern) - auf Denosumab umgestellt

Behandlung in der Follow-Up-Phase:

Die Therapie in der Follow-Up-Phase, d.h. nach Abschluss der Studientherapie erfolgt gemäß den Empfehlungen des Prüfarztes.

Indikation

Metastasierter Brustkrebs mit der Indikation zur antineoplastischen Standardtherapie und HER2-positiven zirkulierenden Tumorzellen (CTC) bei HER2-negativem Primärtumor und HER2-negativen Gewebeproben einer metastatischen Läsion.

Rationale der Studie

Evaluation der Wirksamkeit von Lapatinib bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, welche HER2-positiv zirkulierende Tumorzellen (CTC) aufweisen, obwohl der Primärtumor und/oder Gewebeproben einer metastatischen Läsion auf ihren HER2-Status getestet wurden und HER2-Negativität zeigten.
Evaluation der Patient compliance zum Studienablauf.

Primäres Zielkriterium:

- *CTC Clearance Rate: Anteil an Patientinnen mit mindestens einer vor Behandlungsbeginn in 7.5 ml peripherem Blut nachgewiesenen zirkulierenden Tumorzelle (CTC), bei denen nach der Behandlung keine CTCs im Blut mehr nachgewiesen werden können (CTC Nachweis erfolgt mit dem CellSearch® System; Veridex LLC, Raritan, USA)*

Sekundäre Zielkriterien:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Allgemeine Ansprechrate: Komplettremission (CR), Teilremission (PR)
- Klinische Erfolgsrate
- Gesamtüberleben
- Dynamik der zirkulierenden Tumorzellen
- Evaluation der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Fragebögen)
- Toxizitätsanalyse von Lapatinib: Sicherheit und Verträglichkeit
- Compliance
- Schmerzanalyse: Messung anhand einer Numerischen Rating-Skala (NRS)

Studiendesign

Multizentrische, prospektiv randomisierte, zweiarmige Phase III Studie

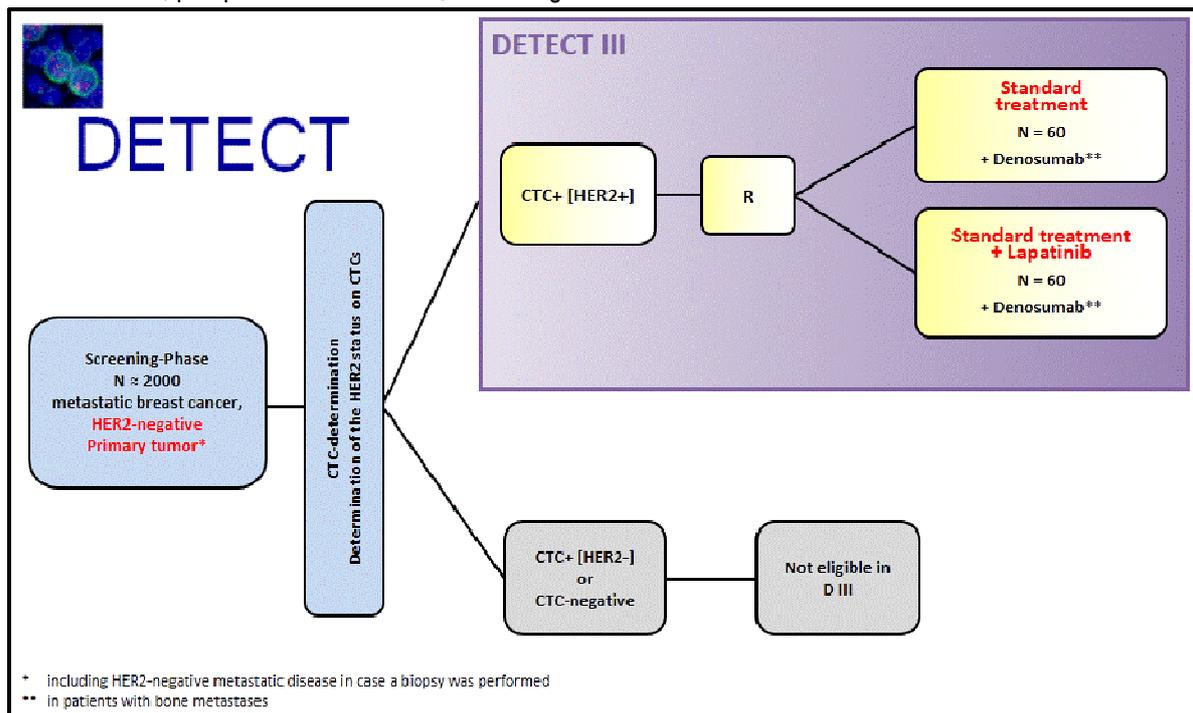


Abbildung: Klinisches Studiendesign

Gesamtstudiedauer:

Rekrutierungsdauer: 72 Monate

Maximale Studiedauer: 108 Monate und 3 Wochen (Januar 2012 bis Februar 2021)

Individuelle Studiedauer:

Die individuelle Studienbeteiligung beginnt mit dem Screening-Besuch und endet mit dem Tod der Patientin.

- maximale Dauer der Vorbehandlungsphase/Evaluierungsphase (von Screening bis Randomisierung): 3 Wochen
- maximale Dauer der Behandlungsphase im Rahmen der Studienteilnahme: 12 Monate
- geschätzte Maximaldauer der Follow-Up-Phase: 24 Monate

Die geschätzte Maximaldauer der individuellen Studienteilnahme beträgt 36 Monate und 3 Wochen.

Prüfzentren: Bis zu 100 Prüfzentren deutschlandweit

Einschlusskriterien

1. Schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme
2. Metastasiertes Mammakarzinom, das einer Operation oder der Strahlentherapie allein nicht zugänglich ist. Histopathologische Sicherung des primären Mammakarzinoms oder einer metastatischen Läsion des Mammakarzinoms und Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus
3. Bestimmung des HER2-Status des primären Mammakarzinoms und/oder einer metastatischen Läsion. HER2-Negativität aller untersuchten Gewebeproben, d.h. Immunhistochemie 0-1+ oder 2+ und Fluores-

zenz in situ Hybridisierung (FISH) negativ oder nur FISH negativ.

Bei Patientinnen, bei denen keine standardmäßige HER2-Testung zum Zeitpunkt der Primärdiagnose verfügbar war und keine Biopsie einer metastatischen Läsion vorliegt, wird von einem HER2-negativen Primärtumor ausgegangen.

4. Nachweis HER2-positiver zirkulierender Tumorzellen (CTC) (HER2-Status ermittelt über IHC oder FISH)
 - Mindestens eine CTC/7.5 ml Blut (CellSearch® Circulating Tumor Cell Kit) und
 - Mindestens eine HER2-positive CTC
5. Indikation zur Standard-Chemo- oder endokrinen Therapie, deren Kombination mit Lapatinib zugelassen ist (Tyverb® 250 mg Tabletten) oder in klinischen Studien evaluiert wird
6. Tumorevaluation innerhalb von 6 Wochen vor Studienrandomisierung
7. Mindestens eine nach RECIST auswertbare metastatische Läsion, entsprechend den RECIST Leitlinien Version 1.1. Patienten mit messbaren und nicht-messbaren Läsionen können eingeschlossen werden. [Eisenhauer 2009]
8. Alter ≥ 18 Jahre
9. ECOG ≤ 2
10. Adäquate Knochenmarksreserve und Organfunktion
 - Absolute Neutrophile $\geq 1500/\mu\text{L}$,
 - Thrombozyten $\geq 100000/\mu\text{L}$,
 - Hämoglobin $\geq 9\text{g/dL}$,
 - ALT (SGPT) $\leq 3.0 \times \text{ULN}$,
 - AST (SGOT) $\leq 3.0 \times \text{ULN}$,
 - Bilirubin (gesamt) $\leq 2 \times \text{ULN}$ und $\leq 35\%$ direkt
 - Kreatinin $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$ oder $177 \mu\text{mol/L}$

Cave: Die oben genannten Angaben gelten nur für eine Therapie mit Lapatinib. Zur Verabreichung der Standard-Chemo- oder endokrinen Therapie muss die aktuelle Fachinformation zusätzlich berücksichtigt werden.

11. Echokardiographischer Nachweis einer ausreichenden linksventrikulären Ejektionsfraktion innerhalb des Referenzbereichs der jeweiligen Institution
12. Bei gebärfähigen Patientinnen gilt:
 - Negativer Schwangerschaftstest (minimale Sensitivität 25 IU/L oder äquivalente Einheiten des HCG) innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung
 - Sichere Kontrazeption (d.h. nicht-hormonelle Kontrazeption, IUP, Anwendung einer Doppelbarriere-Methode, Vasektomie des Geschlechtspartners, komplette sexuelle Abstinenz) andauernd über mindestens 28 Tage nach Komplettierung der Studientherapie.

Ausschlusskriterien

1. Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Lapatinib oder chemisch verwandten Substanzen
2. Mehr als 3 palliative Chemotherapie-Linien (dabei ist eine Chemotherapie-Linie definiert als jede neue Chemotherapie und jede Modifikation eines bestehenden Chemotherapieregimes)
3. Behandlung mit Prüfsubstanzen oder andere antineoplastische Therapie während der Studie oder innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung oder 6 Wochen im Fall von Nitrosourea oder Mitomycin C
4. Persistierende, therapeutisch relevante Nebenwirkungen einer vorangegangenen antineoplastischen Therapie während des Randomisierungszeitraums $> \text{Grad } 1$ (NCI CTCAE)
5. Anti-retrovirale Therapie aufgrund einer HIV-Infektion
6. Aktuelle Leber- oder Gallenwegserkrankung (mit Ausnahme von Patientinnen mit Gilberts-Syndrom, mit asymptomatischen Gallensteinen, Lebermetastasen oder stabiler chronischer Lebererkrankung)
7. Vorliegen einer Erkrankung, die die adäquate Einschätzung oder Evaluation der Studiendaten stören könnte, oder Vorliegen einer anderen medizinischen Indikation, bei der die Patientin durch eine Studienteilnahme unverhältnismäßig gefährdet ist
8. Zweitkarzinom innerhalb der letzten 3 Jahre (außer in-situ-Karzinom der Cervix uteri oder Basaliom der Haut)
9. Unfähigkeit der oralen Aufnahme der Studienmedikation (z.B. bei Malabsorptionssyndrom, parenteraler Ernährung, vorangegangenen chirurgischen Eingriffen, die die Absorption beeinflussen (z.B. Dünndarm- oder Magenresektionen), oder bei unzureichend therapierten entzündlichen Darmerkrankungen (z.B. M. Crohn, Colitis ulcerosa))
10. Manifeste kardiale Vorerkrankung, definiert als:
 - instabile Angina pectoris in der Vorgeschichte,
 - therapiebedürftige oder klinisch relevante Arrhythmien in der Vorgeschichte (ausgenommen asymptomatisches Vorhofflimmern, welches einer Antikoagulation bedarf),

<ul style="list-style-type: none"> • Z. n. Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneintritt, • symptomatische Herzinsuffizienz, • Ejektionsfraktion < 50% oder unterhalb des oberen Referenzbereichs der jeweiligen Institution • jede andere kardiale Begleiterkrankung, die nach Ansicht des behandelnden Arztes zu einer unverhältnismäßigen Gefährdung der Patientin bei Studienteilnahme führen würde <p>11. Demenz, veränderter mentaler Status oder andere psychiatrische oder soziale Einflüsse, die das Verständnis oder die Wiedergabe der informierten Einwilligung verhindern oder welche die Einhaltung des Studienprotokolls stören</p> <p>12. Lebenserwartung < 3 Monate</p> <p>13. Männliche Patienten</p> <p>14. Schwangerschaft oder Stillzeit</p> <p>15. HER2-positiver Primärtumor oder HER2-positive Gewebeprobe einer metastatischen Läsion</p> <p>16. Jede vorangegangene Behandlung mit anti-HER2-gerichteter Therapie</p>
<p>Randomisation</p> <p>Patienten, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen, werden 1:1 auf die zwei Behandlungsarme randomisiert. Stratifizierung: Anzahl CTC (<5 vs. ≥5) und Therapielinie (1. vs. ≥1).</p>
<p>Patientenzahl</p> <p>Die Fallzahlschätzung wurde unter folgenden Annahmen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von CTCs in 65% der MBC Patientinnen • Nachweis von HER2-positiven CTC in 20% der CTC positiven Patientinnen • Randomisierung von 45% der Patientinnen mit HER2-positiven CTCs • Nachweis einer Erhöhung des Anteils von Patientinnen, bei denen nach Chemotherapie keine CTCs im Blut mehr nachgewiesen werden können, von 54% im Kontrollarm auf 77% im experimentellen Arm (einseitiger Test, Type I Fehler 5%, Teststärke 80%). <p>Unter diesen Annahmen müssen insgesamt ca. N=2000 Patientinnen für DETECT III gescreent werden, um die benötigte Zahl von 120 Patientinnen in die Studie einschleusen zu können.</p>