

In Kooperation mit



Deutsche Gesellschaft
für Senologie



DETECT-STUDIEN: MULTIZENTRISCHE STUDIEN BEI
PATIENTINNEN MIT HER2-NEGATIVEM METASTASIERTEM
BRUSTKREBS UND ZIRKULIERENDEN TUMORZELLEN (CTCs)



DETECT

DETECT III DETECT IV

NEU IN DETECT IVa:

- erhöhte Honorierung
- neuer primärer Endpunkt
CTC Clearance Rate
- niedrigere Startdosis für
Everolimus mit 5 mg möglich

SPONSOR: Universitätsklinikum Ulm (AöR)
Albert-Einstein-Allee 29 | 89081 Ulm

SPONSORVERTRETER: Prof. Dr. Wolfgang Janni
Universitätsfrauenklinik Ulm | Prittwitzstr. 43 | 89075 Ulm

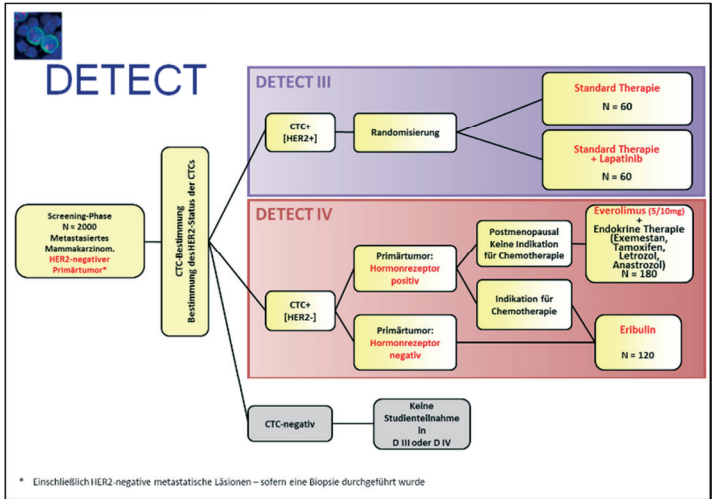
LEITERIN DER KLINISCHEN PRÜFUNG: Prof. Dr. Tanja Fehm
Universitätsfrauenklinik | Moorenstr. 5 | 40225 Düsseldorf

Hinweis: Das Kurzprotokoll dient als Leitfaden für den praktischen,
täglichen Gebrauch. Es ersetzt nicht den ausführlichen Prüfplan.

Weitere Informationen und FAQs unter www.detect-studien.de



Studiendesign



Gute Gründe für die Teilnahme an den DETECT-Studien

- **NEU: Erhöhte Honorierung für DETECT IVa**
- **NEU: Neuer Primärer Endpunkt (CTC Clearance Rate) in DETECT IVa ermöglicht schnellere Studiauswertung**
- **NEU: Niedrigere Startdosis für Everolimus mit 5 mg möglich**
- Translationale Forschungsergebnisse führen direkt in die klinische Umsetzung
- Einfache Studienlogistik
- Einfaches Screening
- Frühe Ergebnisse durch CTC-Verlauf
- Kostenloser CTC-Test für alle Patientinnen
- **D III: Weltweit erste Studie zur Therapieintervention auf der Grundlage moderner CTC-Technologie mit HER2-Phänotypisierung**
- **D IV: bietet Therapieintervention bei HER2-negativen CTC: endokrine Therapie oder Chemotherapie**



Rationale

Ziel des DETECT-Studienprogramms ist die Evaluation der Wirksamkeit von zielgerichteten, auf den Phänotyp von zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) abgestimmten Therapien bei Patientinnen mit initial HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs. In der randomisierten zweiarmigen **DETECT III Studie** wird die Effektivität von **Lapatinib** bei Patientinnen mit HER2-positiven zirkulierenden Tumorzellen untersucht. In die zweiarmige **DETECT IV Studie** können Patientinnen mit ausschließlich HER2-negativen CTCs eingeschleust werden: In der **Everolimus-Kohorte (DETECT IVa)** wird die Wirksamkeit der Kombination von **Everolimus** mit einer endokrinen Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit initial hormonrezeptor-positivem Primärtumor überprüft. In der **Eribulin-Kohorte (DETECT IVb)** wird die Wirksamkeit von **Eribulin** bei Patientinnen mit triple-negativem metastasiertem Primärtumor bzw. hormonrezeptor-positivem metastasiertem Primärtumor mit Indikation zur Chemotherapie untersucht.

Primäre Zielkriterien

- **DETECT III Studie:** CTC Clearance Rate
- **DETECT IVa Studie:** CTC Clearance Rate
- **DETECT IVb Studie:** Progressionsfreies Überleben (PFS)

Sekundäre Zielkriterien

- Allgemeine Ansprechrates: Komplettremission (CR), Teilremission (PR)
- Klinische Erfolgsrate
- Progressionsfreies Überleben (**DETECT III** und **DETECT IVa**)
- Gesamtüberleben
- Dynamik der zirkulierenden Tumorzellen
- Evaluation der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Fragebögen)
- Toxizitätsanalyse der Prüfsubstanzen **Lapatinib**, **Everolimus** und **Eribulin**: Sicherheit und Verträglichkeit
- Sequentielle Analysen des Phänotyps der CTC vor, unter und nach therapeutischer Intervention
- Compliance

Indikation

Metastasierter Brustkrebs mit Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) bei HER2-negativem Primärtumor und/oder HER2-negativen metastatischen Läsionen.



Haupteinschlusskriterien

	DETECT III	DETECT IVa	DETECT IVb
1	Metastasiertes Mammakarzinom und HER2-Negativität aller untersuchten Gewebeprobe(n) (Primärtumor und/oder metastatische Läsion)		
2	Nachweis zirkulierender Tumorzellen (CTC); mindestens eine CTC/7.5 ml Blut (CellSearch® Circulating Tumor Cell Kit)		
3	HER2-positive CTCs	Ausschließlich HER2-negative CTC	
4	Indikation zur Standard-Chemo- oder endokrinen Therapie	Indikation zur endokrinen Therapie	Indikation zur Chemotherapie
5	Bis 3 vorherige Chemotherapielinien	Bis 2 vorherige Chemotherapielinien	Bis 3 vorherige Chemotherapielinien in der metastasierten Situation
6	Tumorevaluation (< 6 Wochen vor Studienrandomisierung) mit ≥ 1 nach RECIST auswertbaren metastatischen Läsion		
7	ECOG ≤ 2		
8	Adäquate Knochenmarksreserve und Organfunktion: <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophile $\geq 1500/\mu\text{L}$, Thrombozyten $\geq 100000/\mu\text{L}$, Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dL}$, ALT (GPT) $\leq 3,0 \times \text{ULN}$, AST (GOT) $\leq 3,0 \times \text{ULN}$, Bilirubin $\leq 2 \times \text{ULN}$ 		
9	<ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin direkt $\leq 35\%$ • Kreatinin $\leq 2,0 \text{ mg/dl}$ oder $177 \mu\text{mol/L}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ • Cholesterin $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin $\leq 2,0 \times \text{ULN}$
10	Bei gebärfähigen Patientinnen gilt: <ul style="list-style-type: none"> • Negativer Schwangerschaftstest (< 7 Tage vor Randomisierung) • Sichere Kontrazeption (bis 18 Tage nach Abschluss der Studientherapie) 	Postmenopausal: <ul style="list-style-type: none"> • Alter > 55 Jahre und ≥ 1 Jahr Amenorrhoe • Alter < 55 Jahre und ≥ 1 Jahr Amenorrhoe und postmenopausale FSH- und LH-Level • vorangegangene Hysterektomie und postmenopausale FSH- und LH-Level 	Bei gebärfähigen Patientinnen gilt: <ul style="list-style-type: none"> • Negativer Schwangerschaftstest (< 7 Tage vor Rekrutierung) • Sichere Kontrazeption (bis 3 Monate nach Abschluss der Studientherapie)



Hauptausschlusskriterien

	DETECT III	DETECT IVa	DETECT IVb
1	HER2-positiver Primärtumor oder HER2-positive Gewebeprobe einer metastatischen Läsion		
2	Jede vorangegangene Behandlung mit anti-HER2-gerichteter Therapie	Indikation zur Durchführung einer Chemotherapie	Vorbestehende Neuropathie > Grad 2
3	Unfähigkeit der oralen Aufnahme der Studienmedikation		Schweres kongenitales Long-QT-Syndrom
4	Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der jeweiligen Prüfsubstanzen oder chemisch verwandten Substanzen		
5	Behandlung mit Prüfsubstanzen oder andere antineoplastische Therapie während der Studie oder innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung		
6	Anti-retrovirale Therapie aufgrund einer HIV-Infektion		
7	Aktive Hepatitis B oder C, aktuelle Leber- oder Gallenwegserkrankung, Einschränkung der Leberfunktion nach den Child-Pugh Stadien B und C		
8	Vorliegen einer Erkrankung, die die Evaluation der Studiendaten stören könnte oder bei der die Patientin durch eine Studienteilnahme unverhältnismäßig gefährdet wird		
9	Persistierende Nebenwirkungen einer vorangegangenen antineoplastischen Therapie während des Randomisierungszeitraums > Grad 1 (NCI CTCAE)		
10	Zweitkarzinom innerhalb der letzten 3 Jahre		
11	Männliche Patienten		
12	Lebenserwartung < 3 Monate		
13	Schwangerschaft oder Stillzeit	prämenopausal	Schwangerschaft oder Stillzeit



DETECT III – Behandlungsschema im Lapatinib-Arm

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.

Lapatinib + Monochemotherapie*	Empfohlener Behandlungsplan
Lapatinib + Docetaxel	Lapatinib 1250 mg p.o./die + Docetaxel 75 mg/m ² d1 q3w, dann Lapatinib mono 1500 mg p.o./die. Primärprophylaxe mit G-CSF.
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 p.o./die.
Lapatinib + Capecitabin	Lapatinib 1250 mg p.o./die + Capecitabin 2000 mg/m ² d1-14, q3w, dann Lapatinib mono 1500 mg p.o./die.
Lapatinib + Vinorelbin	Lapatinib 1000 mg p.o./die + Vinorelbin p.o. ** 50 mg/m ² d1, 8 q3w, dann Lapatinib mono 1500 mg p.o./die.
Lapatinib + NPLD (non pegylated liposomal doxorubicin)	Lapatinib 1250 mg p.o./die + NPLD 60 mg/m ² d1 q3w, dann Lapatinib mono 1500 mg p.o./die.
Lapatinib + endokrine Monotherapie	leitliniengerechtes Therapieschema
Lapatinib + Aromatase-Inhibitoren (AI)	Lapatinib 1500 mg p.o./die + AI als Monotherapie nach Fachinformation

* Die Dauer der Behandlung der Monochemotherapie erfolgt nach Ermessen des Prüfarztes

** 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.



DETECT IVa – Behandlungsschemata in der Everolimus-Kohorte

Die Therapie mit Everolimus wird bei allen postmenopausalen Patientinnen in Kombination mit einer endokrinen Therapie verabreicht. Die Everolimus-Einnahme erfolgt einmal täglich möglichst zur gleichen Tageszeit.

Everolimus + endokrine Therapie	Empfohlener Behandlungsplan*
Everolimus + Exemestan	Everolimus 10mg p.o./die + Exemestan 25 mg p.o./die
Everolimus + Letrozol	Everolimus 10mg p.o./die + Letrozol 2,5 mg p.o./die
Everolimus + Anastrozol	Everolimus 10mg p.o./die + Anastrozol 1mg p.o./die
Everolimus + Tamoxifen	Everolimus 10mg p.o./die + Tamoxifen 20 mg p.o./die

* Everolimus wird entsprechend der Zulassung verschrieben. Der behandelnde Prüfarzt entscheidet über eine Dosisanpassung, die der individuellen medizinischen Notwendigkeit der Patientin entspricht. Eine Start-Dosis von 5mg pro Tag ist erlaubt, sofern diese medizinisch indiziert ist. Die Entscheidung über die Behandlung der Patientin mit Everolimus wird unabhängig von der Studie getroffen.

DETECT IVb – Behandlungsschemata in der Eribulin-Kohorte

Die Therapie mit Eribulin erfolgt als Monotherapie. Eribulin liegt als Fertiglösung vor und wird in einer Dosierung von 1,23 mg/m² intravenös über zwei bis fünf Minuten am Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht.

Behandlung und Dosierung

Studientherapie:

Die Chemo- oder endokrine Therapie nach Standard erfolgt gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO).

Die individuelle Therapieentscheidung erfolgt nach Ermessen des verantwortlichen Prüfarztes unabhängig von der klinischen Studie.

Die Studienmedikamente dürfen nur mit zugelassenen Medikamentenkombinationen verwendet werden oder mit Medikamentenkombinationen, die bereits der klinischen Prüfung unterliegen.

Die empfohlenen Behandlungspläne sind in den oben stehenden Tabellen aufgeführt.



Studienablauf

Visiten Alle aufgeführten Untersuchungen gelten für beide Studien bis auf die farblich unterlegten (jeweils nur DETECT III , DETECT IVa oder DETECT IVb)	Screeningvisite	Randomisations-/ Einschlussvisite	Kontrollvisiten	Abschlussvisite	Follow-Up-Visiten
Pat.-Einverständnis Nr. 1 ¹ (vor Voruntersuchung / Screening)	X				
Pat.-Einverständnis Nr.2 ¹ (vor Studienaufnahme / Randomisierung)		X			
Pat.-Einverständnis Nr.3 ^{1,2} (TRAFO-Projekt)		X			
Geburtsjahr*	X				
Datum der primären Tumordiagnose*	X				
Primärer Brustkrebs (TNM*, Histologie*, Grading*, Lokalisation**, Operation**)	X				
Metastasen (Datum der Diagnose*, Lokalisation*, Operation**)	X				
HER2-Status (des Primärtumors und falls bestimmt der Metastasen*)	X				
Hormonrezeptor-Status des Tumorgewebes**	X				
Dokumentation adjuvante / neoadjuvante Therapie**	X				
Anzahl vorangegangener Chemotherapien in palliativer Situation*, Art der Therapien im metastasierten Stadium**	X				
Blutentnahme für die Bestimmung der CTCs des HER2-Status ^{5,20}	X _S	X _A	X _A	X _A	
Blutentnahmen i.R. des translationalen Forschungsprojekts ⁶	X _S	X _A	X _A	X _A	
Größe und Gewicht		X			
Anamnese / Voroperationen		X			
Begleiterkrankungen		X			
Andauernde Toxizitäten aufgrund vorangegangener antineoplastischer Therapien ³		X			
Vorangegangene antineoplastische Medikation, andere relevante Vor-Medikation		X			
Begleitmedikation		X	X	X	X



Studienablauf

Visiten Alle aufgeführten Untersuchungen gelten für beide Studien bis auf die farblich unterlegten (jeweils nur DETECT III , DETECT IVa oder DETECT IVb)	Screeningvisite	Randomisations-/ Einschlussvisite	Kontrollvisiten	Abschlussvisite	Follow-Up-Visiten
Durchsicht der Ein- & Ausschlusskriterien		X			
Körperliche Untersuchung		X	X	X	
Unerwünschte Ereignisse		X	X	X	X
Blutbild / Diff.-BB		X ⁹	X	X	
Klinische Chemie		X ⁹	X	X	
Schwangerschaftstest im Serum oder Urin (prämenopausale Patientinnen in DETECT III und DETECT IVb)		X ⁹	X (+ nur DIVb)	X	
Tumorbeurteilung nach RECIST v1.1 ¹²		X ¹⁶	X ¹¹		
Tumormarker ²¹		X	X		
12-Kanal EKG		X ¹⁰			
UKG (inklusive LVEF-Bestimmung) (in DIII)		X ¹⁰	X ¹⁴	X	
Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 & -BR23), Schmerzintensität (NRS, in DIII)		X ¹³	X	X	
Gabe von Denosumab			X ²²		
Ausgabe von Lapatinib (ggf. Vinorelbin) (in DIII)		X			
Ausgabe von Everolimus (in DIV)		X			
Tablettenzählung (Lapatinib, Everolimus und ggf. Vinorelbin)			X	X	
Einsammeln der ungebrauchten Tabletten				X	
Überleben			X	X	X

S=Screening-Kit; A=Analyse-Kit

Hinweis: Die Erläuterung der übrigen Fußnoten findet sich im ausführlichen Prüfplan unter Appendix I.

*Diese Daten müssen beim Screening-Visit erhoben werden. Eine Teilnahme am Screening ist ohne diese Daten nicht möglich.

**Die Patientin kann auch ohne Dokumentation dieser Daten gescreent werden. Die Erhebung und Dokumentation wird zusätzlich vergütet.



Dosisanpassungen

Genauere Informationen zu Dosisanpassungen und –modifikationen, sowie deren Meldung entnehmen Sie bitte dem jeweiligen Prüfplan.

DETECT III: Dosisreduktionsplan Lapatinib

Startdosis (mg)	1. Reduktion (mg)	2. Reduktion (mg)*	3. Reduktion (mg)*	4. Reduktion (mg)*
1500	1250	1000	750	Abbruch
1250	1000	750	Abbruch	NA

*Mehr als ein Dosisreduktionsschritt ist nur in der Kombination mit Taxanen erlaubt (aufgrund der möglichen PK-Interaktionen zwischen Taxanen und Lapatinib, was zu AUC-Erhöhungen beider Medikamente führen kann (vgl. Crown et al. 2007 und Jones et al. 2004 bei der Kombination Paclitaxel und Lapatinib)). Die niedrigste mögliche Lapatinib-Dosis ist 750 mg.

DETECT IVa: Dosisreduktionsplan Everolimus

Dosislevel	Dosis
0 = Startdosis	Zuletzt verabreichte tägliche Dosierung
-1 Dosislevel	5 mg täglich (falls Startdosis 10mg/Tag) 5 mg jeden zweiten Tag (fall Startdosis 5mg/Tag)

Falls bereits eine Dosisreduktion von Everolimus auf 5mg jeden zweiten Tag erfolgte, ist eine weitere Dosisreduktion nicht erlaubt. Falls eine weitere Reduktion des Everolimus erforderlich ist, muss die Studienbehandlung abgebrochen werden. Eine Unterbrechung der Everolimustherapie um mehr als 4 Wochen führt ebenfalls zu einem Studienabbruch.

DETECT IVb: Dosisreduktionsplan Eribulin

Unerwünschte Wirkung nach vorhergehender Eribulingabe	Eribulindosis
Hämatologisch:	
Neutrophile < 0.5 x 10 ⁹ /l mehr als 7 Tage andauernd	0.97 mg/m ²
Neutrophile < 1 x 10 ⁹ /l mit zusätzlichem Fieber oder Infekt	
Thrombozyten < 25 x 10 ⁹ /l	
Thrombozyten < 50 x 10 ⁹ /l mit zusätzlicher Blutung oder Bedarf an Blut-/ Thrombozytenkonzentraten	
Nicht-hämatologisch:	
Jede Grad 3 oder 4 Nebenwirkung eines vorhergehenden Zyklus	
Wiederauftreten jeder o.g. unerwünschten Nebenwirkung:	
Vorherige Reduktion auf 0.97 mg/m ²	0,62 mg/m²
Vorherige Reduktion auf 0.62 mg/m ²	Studienabbruch

Eine Reeskalation der Eribulindosis ist nicht erlaubt.





BE: Blutentnahme

*BE einmalig in Woche 3 bis 4
 und einmalig in Woche 9 bis 12

CTC-Bestimmung in DETECT



Screening Besuch

nur DIII und DIV:
 → Patienteneinverständnis 1
 → Screening Kit

Rando/ Einschlussbesuch

→ Für DIII/DIV:
 • Patienteneinverständnis 2
 • Analyse Kit nur mit Patienteneinverständnis 3
 → Für DV:
 • Patienteneinverständnis 1
 • Analyse Kit („Baseline“) nur mit Patienteneinverständnis 2

Kontrollbesuche

→ DIII, DIV und DV
 → Analyse Kit (Zeitpunkte BE s. Angaben)

DETECT III: Alle 8 – 12 Wochen

DIV a: Woche 4

Woche 12 alle 12 Wochen

DIV b: Woche 3 - 4*

Woche 9 - 12*

DV: Woche 6

Abschlussbesuch

→ Analyse Kit
 → DIII, DIV und DV

Ende**

Ende**

Ende**

Ende**

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

BE

max. 1 Jahr

Behandlungsende**

**reguläres Studienende bzw.
 End of Treatment bei Progress

0
 Behandlungsbeginn

Max. 3 Wochen

Kontaktdaten

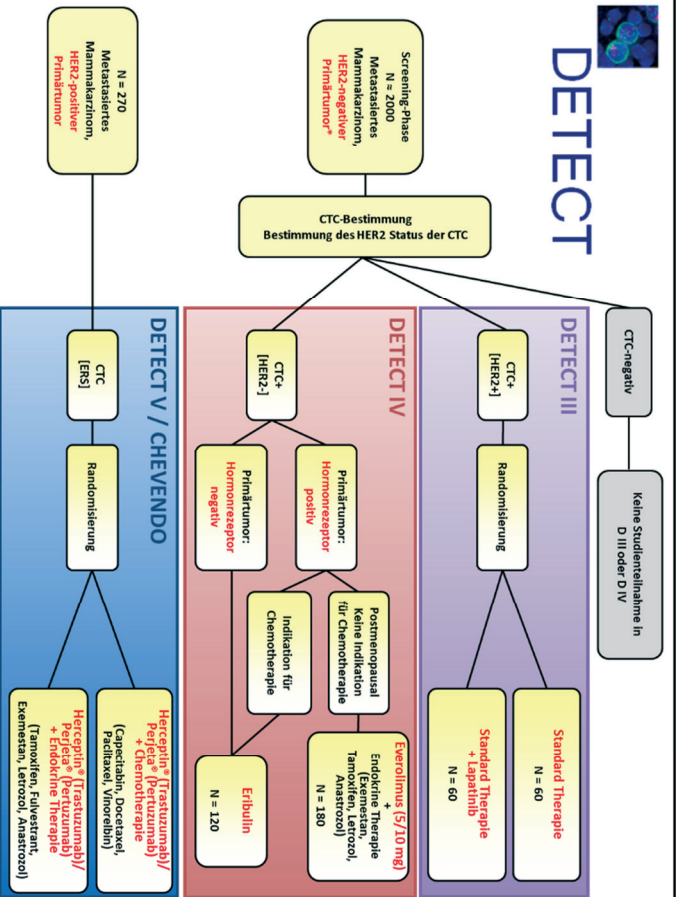
<p>Monitoring Alcedis GmbH Winchesterstraße 3 D-35394 Gießen Tel.: +49 (0) 641 94436 0 Fax: +49 (0) 641 94436 70 Email: info@alcedis.de</p>	<p>SAE-Management Universitätsfrauenklinik Ulm, Studienzentrale Prittwitzstraße 43 D-89075 Ulm Tel.: +49 (0) 731 500 58520 Fax: +49 (0) 731 500 58526 Email: studienzentrale.ufk@uniklinik-ulm.de</p>
<p>Studiensekretariat Universitätsfrauenklinik Ulm, Studienzentrale Prittwitzstraße 43 D-89075 Ulm Prüfärzte: Dr. F. Schochter, Dr. S. Albrecht, Dr. A. Schramm, A. Polasik, Prof. Dr. J. Huober Studienassistentinnen: Evelyn Ziel, Jessica D'Andrea, Heike Karl Tel.: +49 (0) 731 500 58523 Fax: +49 (0) 731 500 58526 Email: studienzentrale.ufk@uniklinik-ulm.de</p>	<p>TraFo-/Laborlogistik SUCCESS-Studienzentrale Klinikum der Universität München Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Campus Innenstadt Maistraße 11 D-80337 München Prüfärzte: PD Dr. Brigitte Rack, Dr. Elisabeth Trapp Studienassistentinnen: S. Döring, S. Eckhardt, S. Melzner, F. Stahl Tel.: +49 (0) 89 4400 54170 Fax: +49 (0) 89 4400 54715 Email: success@med.uni-muenchen.de</p>

Zentrallabore zur CTC-Analyse	
<p>Klinikum der Universität München Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Campus Innenstadt Tumormimmunologisches Labor, Zi. 123 z. Hd. PD Dr. B. Rack / Dr. M. Alunni-Fabroni / L. Majunke Maistraße 11 D-80337 München Tel.: +49 (0) 89 4400 54239 Fax: +49 (0) 89 4400 54339 Email: leonie.majunke@med.uni-muenchen.de</p>	<p>Forschungslabore der Frauenklinik Life Science Center Düsseldorf z. Hd. Dr. rer. nat. Dieter Niederacher Merowingerplatz 1a D-40225 Düsseldorf Tel.: +49 (0) 211 385428 120 Fax: +49 (0) 211 385428 160 Email: Niederac@med.uni-duesseldorf.de</p>
<p>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Institut für Tumorbologie; Campus Forschung N27 z. Hd. Dr. Riethdorf / C. Coith Martinstraße 52 D-20246 Hamburg Tel.: +49 (0) 407410 53556 Fax: +49 (0) 407410 55379 Email: tumorbologie@uke.de</p>	<p>Endokrinologisch-onkologisches Labor (EOL) Frauensteige 14, Haus 19 z. Hd. J. Kaufmann D-89075 Ulm Tel.: +49 (0) 731 500 58599 Fax: +49 (0) 731 500 58804 Email: julia.kaufmann@uniklinik-ulm.de</p>





DETECT



* einschließlich HER2-negative metastatische Läsionen – sofern eine Biopsie durchgeführt wurde



<p>SAE-Management Universitätsstraußenklinik Ulm, Studienzentrale Prittwitzstr.43 D-89075 Ulm Tel.: +49 (0) 731 500 58520/- 58521 Fax: +49 (0) 731 500 58526 Email: studienzentrale.ufk@uniklinik- ulm.de</p>	<p>Monitoring Alcedis GmbH Winchessterstraße 3 D-35394 Gießen Tel.: +49 (0) 641-94436 0 Fax: +49 (0) 641 94436 70 Email: info@alcedis.de</p>
<p>Trafo-/Laborlogistik Studienzentrale Klinikum der Universität München Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Maistraße 11 D-80337 München Prüfärzte: PD Dr. Brigitte Rack, Dr. Elisabeth Trapp Studienassistentinnen: F. Stahl, S. Döring, S. Eckhardt, S. Melzner Tel.: +49 (0) 89-4400 54170 Tel.: +49 (0) 89 4400 54715 Email: success@med.uni- muenchen.de</p>	<p>StuDiensekretariat Universitätsstraußenklinik Ulm, Studienzentrale Prittwitzstr.43 D-89075 Ulm Prüfärzte: Dr. S. Albrecht, Dr. F. Schochter, Dr. A. Schramm, A. Polasik, Prof. Dr. J. Huber, Prof. Dr. W. Janni Studienassistentinnen: Evelyn Ziel, Jessica D'Andrea Tel.: +49 (0) 731 500 58520/- 58523 Fax: +49 (0) 731 500 58526 Email: studienzentrale.ufk@uniklinik- ulm.de</p>

Ablauf der Visiten in DETECT V/CHEVENDO

	V1			V2			V3			V4			V5			V6
	w1	w2	w3	w4	w5	w6	w7	w8	w9	w10	w11	w12	w13	w14	w15	w16
Therapy/Visit (V) q3w	X			X			X		X			X		X		X
Study Visit (Kontrollvisite) q9w							X			X						X
CTC-Bestimmung (6 Wochen nach Beginn)									X							
Trastuzumab/Perituzumab d1 q3w	d1			d1			d1		d1			d1		d1		d1
Docetaxel d1 q3w	d1			d1			d1		d1			d1		d1		d1
Capecitabine d1-14 q3w	d1-7	d8-14		d1-7	d8-14		d1-7	d8-14	d1-7	d8-14		d1-7	d8-14	d1-7	d8-14	d1-7
Vinorelbine d1, d8 q3w	d1	d8		d1	d8		d1	d8	d1	d8		d1	d8	d1	d8	d1
Paclitaxel d1, d8, d15 q4w	d1	d8	d15				d1	d8	d15			d1	d8	d15		
Anastrozol/Letrozol Tamoxifen, Exemestan täglich																
Fulvestrant d1+15+28, dann q4w	d1		d15	d28				d28				d28				d28

Therapy/Visit (q3w) und Study Visit (q9w) zusammen mit Trastuzumab/Perituzumab Rhythmus.

CTC-Bestimmung (Traflo-Projekt): Baseline, Woche 6 und bei End of Therapy Visit bzw. Progress (<12 Monate Behandlungsdauer)

Beispiel: Visitenzuordnung bei 4-wöchentlichen Therapien:

Zuordnung erfolgt immer zum letzten vorherigen Therapie Visit, z.B. Fulvestrant-Gabe in w8 → Visite 3; Fulvestrant in w16 → Visite 6



Visiten	Screening	Therapieviste (alle 3 Wochen)	Woche 6	Study Visit/ Kontrollvisite (alle 9 Wochen) Woche 9, 18, 27, 36,	End of therapy 28 Tage nach letzter Studien- medikation	FU Alle 3 Monate für 2 Jahre
12-Kanal-EKG ⁵	X ^a					
ECHO /LVEF	X ^a			X		
Herceptin® -Gabe Trastuzumab		X				
Perjeta® -Gabe Pertuzumab		X				
Adverse events		X		X	X	X
Lebensqualitätsbögen (EORTC-QLQ C 30 + BR23)	X ^a			X	X	X
Blutentnahme für CTC Bestimmung ⁷	X ^a		X		X	X
Survival						X

Vital Parameter¹:

Differentialblutbild²:

Klinische Chemie³:

Schwangerschaftstest⁴:

Tumorevaluation⁵:

12-Kanal-EKG⁶:

CTC Bestimmung⁷:

Puls, Blutdruck, Körpertemperatur

Hämoglobin, ANC, Leukozyten, Thrombozyten

Bilirubin, Kreatinin, AST, ALT

bei Patientinnen im gebärfähigen Alter negativer Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung sowie alle 9 Wochen während der Behandlungsdauer bis einschließlich 7 Monate

nach Einnahmende der Studienmedikation.

identische Modalität, Befundung nach RECIST 1.1

Wiederholung des EKG während der Behandlungsdauer bei Auffälligkeiten im EKG

Im Rahmen des TrAFO-Projekts zu Beginn (Baseline), bei 6 Wochen nach Randomisierung, und

nach der 12-monatigen Studienbehandlungsdauer oder bei Progress (falls dieser vor Ende der

12-monatigen Studienbehandlungsdauer eintritt)

Visiten	Screening Vor Randomisierung (a) ≤ 28 d) (b) ≤ 14 d)	Therapieviste (alle 3 Wochen)	Woche 6	Study Visit/ Kontrollviste (alle 9 Wochen) Woche 9, 18, 27, 36,	End of therapy 28 Tage nach letzter Studien- medikation	FU Alle 3 Monate für 2 Jahre
Einwilligung	X ^a					
Durchsicht Ein-/ Ausschlusskriterien	X ^a					
HER2-Status	X ^a					
Hormonrezeptor Status	X ^a					
Anamnese	X ^a					
Große, Gewicht	X ^a	X				
Vital Parameter ¹	X ^a	X			X	
Körperliche Untersuchung	X ^a	X			X	
Begleitmedikation	X ^a	X			X	
ECOG/ Karnofsky-Index	X ^a	X			X	X
Differenzialblutbild ²	X ^a	X			X	
Klinische Chemie ³	X ^a	X			X	
Gerinnung	X ^a					
Urinstick	X ^a					
Schwangerschaftstest (prämenopausale Frauen) ⁴	X ^a			X	X	X
Tumorevaluation (CT Thorax / Abdomen) ⁵	X ^a			X	X	



1. Hercaplin® und Fertala®:
Dosisanpassungen sind nicht erlaubt.
2. Chemotherapie:
Bei unerwünschten Nebenwirkungen und Toxizitäten kann eine Dosisanpassung und -modifikation nach den entsprechenden Standards vor Ort erfolgen.
3. Endokrine Therapie:
Die endokrine Therapie kann aufgrund von Toxizitäten bis zu 4 Wochen pausiert werden.

Dosisanpassung

Die Chemo- oder endokrine Therapie nach Standard erfolgt gemäß der Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Die individuelle Therapieentscheidung erfolgt nach Ermessen des verantwortlichen Prüfarztes unabhängig von der klinischen Studie.

Die Studienmedikamente dürfen nur mit zugelassenen Medikamentenkombinationen verwendet werden oder mit Medikamentenkombinationen, die bereits der klinischen Prüfung unterliegen. Die empfohlenen Behandlungspläne sind in den oben stehenden Tabellen aufgeführt.

Studientherapie



Chemotherapie	
Docetaxel	75 mg/m ² i.v. d1 q3w
Paclitaxel	90 mg/m ² i.v. d1, 8, 15 q4w; Behandlungsdauer mit Prüfartezel im Erntessen des behandelnden Prüfartezel, jedoch empfohlene Mindesttherapiedauer 4 Monate
Capecitabine	2 x 1000 mg/m ² p.o. d1-14 q3w; Behandlungsdauer mit Capecitabine im Erntessen des behandelnden Prüfartezel
Vinorelbine	30 mg/m ² i.v. d1+d8 q3w; Behandlungsdauer mit Vinorelbine im Erntessen des behandelnden Prüfartezel, jedoch empfohlene Mindesttherapiedauer 4 Monate
Endokrine Therapie	
Empfohlene Dosierung	
Exemestan	25 mg/d p.o.
Letrozol	2,5 mg/d p.o.
Anastrozol	1 mg/d p.o.
Tamoxifen	20 mg/d p.o.
Fulvestrant	500 mg i.m. d1+15+28, dann q28d

Behandlungsschema Monochemotherapie und endokrine Monotherapie

Empfohlene Dosierung für Pertuzumab:
 Initiale Dosis: 840 mg Pertuzumab als intravenöse Infusion über 60 Minuten, d1; für die nachfolgenden Infusionen: 420 mg Pertuzumab als intravenöse Infusion über 30-60 Minuten, q3w

Empfohlene Dosierung für Trastuzumab:
 Initiale Dosis: 8 mg/kg Körpergewicht Trastuzumab als intravenöse Infusion über 90 Minuten, d1; für die nachfolgenden Infusionen: 6 mg/kg Körpergewicht Trastuzumab als intravenöse Infusion über 90 Minuten, q3w

Behandlungsschema duale HER2-Blockade

1.	Hormonrezeptor-negative (HR-) und/oder HER2-negative (HER2-) Gewebeprobe (Primärtumor und/oder Metastase)
2.	Vorausgegangene Behandlung mit Pertuzumab
3.	zwingende Indikation zur Chemotherapie
4.	Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Prüfsubstanzen oder chemisch verwandten Substanzen
5.	Behandlung mit anderen Prüfsubstanzen während der Studie
6.	Lebenserwartung < 3 Monate
7.	Vorerkrankungen: - Ruhedyspnoe oder andere Erkrankungen, die eine kontinuierliche Sauerstofftherapie erfordern - Manifeste kardiale Vorerkrankungen - Schlecht eingestellter Diabetes mellitus oder Nachweis einer klinisch relevanten diabetischen Vasculopathie - Bekannte HIV-, Hepatitis B- oder Hepatitis C-Erkrankung
8.	Männlicher Patient
9.	Schwangerschaft oder Stillzeit
10.	Medizinische oder psychologische Gegebenheiten, die das Verständnis oder die Wiedergabe der informierten Einwilligung verhindern oder die Beendigung der Studie stören.
11.	Vollständige oder teilweise Geschäftsunfähigkeit

1.	Metastasiertes Mammarkarzinom mit histopathologisch bestemtem positiven Hormonrezeptor-Status (HR +) und positiven HER2-Status (HER2+) (Primärtumor und/oder Metastase)
2.	keine alleinige Operation oder Strahlentherapie möglich
3.	Indikation zur Systemtherapie
4.	Bis zu 2 vorangegangene Chemotherapielinien in der metastasierten Situation
5.	Tumorevaluation (< 4 Wochen vor Studienrandomisierung)
6.	ECOG Score ≤ 2
7.	Echo LVEF $\geq 50\%$ zu Studienbeginn
8.	Adäquate Knochenmarktsreserve und Organfunktion: Absolute Neutrophilie $\geq 1500/\mu\text{L}$, Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{L}$, Hämoglobin ≥ 9 g/dL, Kreatinin $\leq 2,0$ mg/dl oder $177\mu\text{mol/L}$ ALT (SGPT) $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ ($\leq 3,0 \times \text{ULN}$ bei Lebermetastasierung) AST (SGOT) $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ ($\leq 3,0 \times \text{ULN}$ bei Lebermetastasierung) Bilirubin (gesamt) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (Ausnahme Gilbert's Syndrom)
9.	Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter gilt: - Negativer Schwangerschaftstest (< 7 Tagen vor Randomisierung) - sichere Kontrazeption (bis einschließlich 7 Monate nach Abschluss Studientherapie)
10.	Alter ≥ 18 Jahre

Haupteinschlusskriterien

Indikation:

Metastasierter Brustkrebs mit HER2-positivem und/oder Hormonrezeptor-positivem Primärtumor und/oder HER2-positiven und HR-positiven metastatischen Läsionen.

Primäres Studienziel DETECT V:

- Evaluation und Vergleich von Sicherheit/Verträglichkeit zwischen den Behandlungssamen (Anzahl der Patientinnen mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung; definiert nach dem modifizierten „adverse event score“)

Sekundäre Studienziele DETECT V:

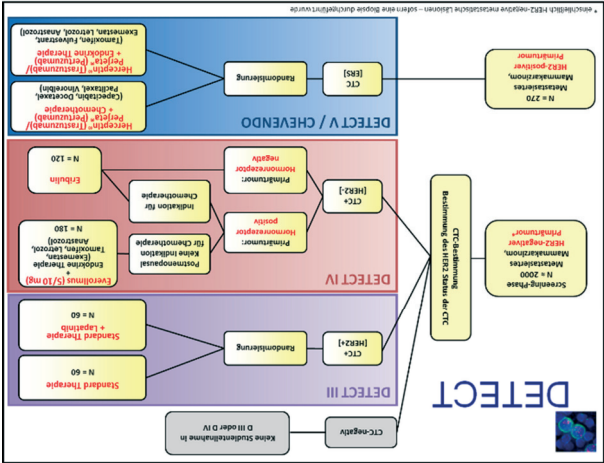
- Bestimmung von quality-adjusted survival (QAS) nach der Q-TWiST Methode und Vergleich zwischen den Behandlungssamen
- Vergleich von allgemeiner Ansprechrate (ORR), klinischer Erfolgsrate (DCR), progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) zwischen den Behandlungssamen
- Bestimmung von Inzidenz und klinischer Kontrollrate von ZNS-Metastasen
- Evaluation der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Fragebögen)
- Analyse der Dynamik von zirkulierenden Tumorzellen
- Bestimmung des Endocrine Responsiveness Score (ERS) der CTCs
- Toxizitätsanalyse, Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation



In DETECT V wird bei Patientinnen mit **HER2-positivem und Hormonrezeptor-positivem metastasiertem Mammakarzinom** die Kombination einer dualen HER2-gerichteten Therapie (Trastuzumab Herceptin®/Pertuzumab Perjeta®) plus Chemotherapie mit der Kombination der dualen HER2-gerichteten Therapie plus endokriner Therapie verglichen.

Bei den begleitenden translationalen Forschungsprojekten wird nach zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) im Blut der Patientinnen gesucht. Zudem wird die Expression bestimmter Marker auf den CTCs analysiert, mit deren Hilfe ein „Endocrine Responsiveness Score“ (ERS) berechnet wird. Dieser soll helfen Aussagen über ein Therapieansprechen bei Antihormonbehandlung treffen zu können.

CTC + [HER2+] „HER2 positive CTCs nachweisbar“
 CTC + [HER2-] „nur HER2 negative CTCs nachweisbar“



www.detect-studien.de

Weitere Informationen und FAQs unter

Hinweis: Das Kurzprotokoll dient als Leitfaden für den praktischen, täglichen Gebrauch.
Es ersetzt nicht den ausführlichen Prüfplan.

Albert-Einstein-Allee 29 | 89081 Ulm

Universitätsfrauen-

KLINIK (AÖR)

SPONSOR:

Prinzwitzstraße 43 | 89075 Ulm

Universitätsfrauenklinik Ulm)

Wolfgang Janni

SPONSORVERTRETER:

Prof. Dr.

Prof. Dr. Jens Huber
(Universitätsfrauenklinik Ulm)

KLINISCHEN PRÜFUNG:

LEITER DER

DETECT V/ CHEVENDO

Multizentrische Studien bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs

DETECT-STUDIEN:



in Kooperation mit

DEUTSCHES KURZPROTOKOLL DETECT V/CHEVENDO