

Gute Gründe für die Teilnahme an den DETECT-Studien

- **NEU: Neue Beurteilung der CTCs in DETECT III** (HER2-Positivität von CTCs bei Immunhistochemie 1+, 2+, 3+)
- **NEU: Aufnahme des CDK4/6 Inhibitors Ribociclib in DETECT IVa**
- **NEU: Erweiterung der endokrinen Therapie um Fulvestrant in DETECT IVa**
- 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 CTCs: 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/Ribociclib-Kohorte (DETECT IVa)** wird die Wirksamkeit der Kombination von **Everolimus/Ribociclib** 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 metastasierten Primärtumor bzw. hormonrezeptor-positivem metastasierten 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 Ansprechrate: 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/Ribociclib** 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 Gewebeproben (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 (Immunhistochemie 1+,2+,3+)	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 $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ • INR $\leq 1,5$ (Ribociclib) 	<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 28 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 2 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	Schwangerschaft oder Stillzeit Prämenopausale Frauen	Schwangerschaft oder Stillzeit



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 Lipegfilgratim.
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 Prüfzarztes

** 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/Ribociclib-Kohorte

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

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

* 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.

Ribociclib + endokrine Therapie	Empfohlener Behandlungsplan*
Ribociclib + Exemestan	Ribociclib 600 mg/d* + Exemestan 25 mg/d
Ribociclib + Letrozol	Ribociclib 600 mg/d* + Letrozol 2,5 mg/d
Ribociclib + Anastrozol	Ribociclib 600 mg/d* + Anastrozol 1 mg/d
Ribociclib + Fulvestrant	Ribociclib 600 mg/d* + Fulvestrant 500 mg q4/w

*1-21d q28

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 ^{4*}	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 ^{5,17}	X _S		X _A	X _A	
Blutentnahmen i.R. des translationalen Forschungsprojekts ^{5,19}	X _S	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 ⁷		X ^{9,20}	X ^{20,21}	X	
Klinische Chemie ⁸		X ⁹	X ²⁰	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 ¹⁵	X ¹¹		
Tumormarker ¹⁸		X	X		
12-Kanal EKG		X ¹⁰	X ²⁰	X ²⁰	
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 ¹⁵		
Ausgabe von Lapatinib (ggf. Vinorelbin) (in DIII)		X			
Ausgabe von Everolimus/Ribociclib (in DIV)		X			
Tablettenzählung (Lapatinib, Everolimus/Ribociclib 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 II.

*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). Die niedrigste mögliche Lapatinib-Dosis ist 750 mg.

DETECT IVa: Dosisreduktionsplan Everolimus/Ribociclib

Dosislevel Everolimus	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)
Dosislevel Ribociclib	Dosis
Startdosis: 600 mg/d	3 x 200 mg Tabletten
Erste Dosisreduktion: 400 mg/d	2 x 200 mg Tabletten
Zweite Dosisreduktion: 200 mg/d	1 x 200 mg Tabletten

Falls bereits eine Dosisreduktion von Everolimus auf 5mg jeden zweiten Tag erfolgte (Ribociclib Dosisreduktion auf 200 mg), ist eine weitere Dosisreduktion nicht erlaubt. Falls eine weitere Reduktion des Everolimus/Ribociclib 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/m ²
Vorherige Reduktion auf 0.62 mg/m ²	Studienabbruch

Eine Reeskalation der Eribulindosis ist nicht erlaubt.

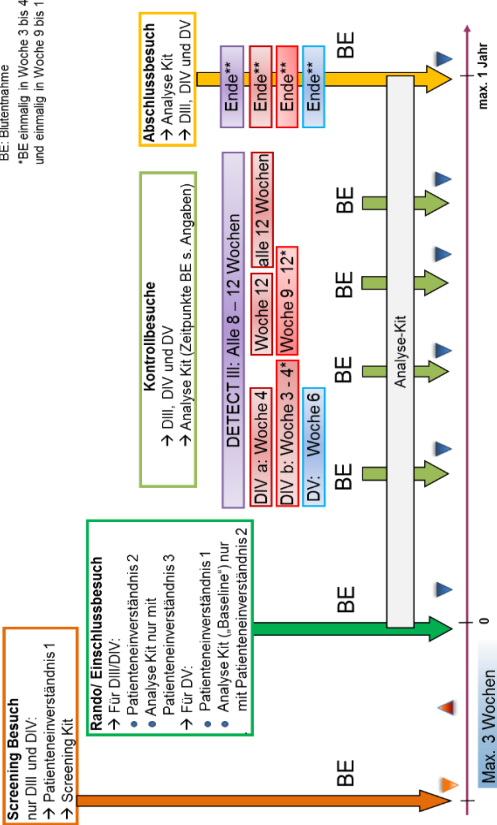




BE: Blutentnahme

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

CTC-Bestimmung in DETECT



Behandlungsende**

**reguläres Studieneinde bzw.
End of Treatment bei Progress

Kontaktdaten

Monitoring

Alcedis GmbH
Winchesterstraße 3
D-35394 Gießen
Tel.: +49 (0) 641 94436 0
Fax: +49 (0) 641 94436 70
Email: info@alcedis.de

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

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
Studienkoordinatorin: Sabrina Krause
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

Zentrallabore zur CTC-Analyse

<p>Klinikum der Universität München Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Campus Innenstadt Tumorimmunologisches 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 Tumorbiologie; Campus Forschung N27 z. Hd. Dr. Riethdorf / C. Coith Martinistraße 52 D-20246 Hamburg Tel.: +49 (0) 407410 53556 Fax: +49 (0) 407410 55379 Email: tumorbiologie@uke.de</p>	<p>Endokrinologisch-onkologisches Labor (EOL) Frauensteige 14, Haus 19 z. Hd. A. Faul D-89075 Ulm Tel.: +49 (0) 731 500 58599 Fax: +49 (0) 731 500 58804 Email: anke.faul@uniklinik-ulm.de</p>

