

Liebe DETECT-Studienzentren,

wir freuen uns, Ihnen heute den aktuellen Newsletter für die DETECT-Studien vorstellen zu können. Gerne möchten wir Sie in dieser Ausgabe über den aktuellen Stand der Studien und über den brandneuen wissenschaftlichen Stand zum Thema „Liquid biopsy“ informieren.

DETECT III – REKRUTIERUNGSENDE ZUM 31.03.2020

Wir freuen uns, Ihnen hiermit aktuelle Informationen zur DETECT III Studie geben zu können.

Von 2129 gescreenten Patienten konnten bisher 105 Patienten erfolgreich in die DETECT III Studie eingeschlossen werden (Stichtag 12.02.2020). Daher möchten wir uns an dieser Stelle recht herzlich für Ihr Engagement und Ihre Unterstützung bedanken.

Wir nähern uns mit großen Schritten dem Rekrutierungsende der DETECT III Studie und möchten Sie hier gerne über die nächsten wichtigen Schritte und Termine informieren:

Die Registrierung von Patientinnen in die DETECT III Studie ist noch bis zum 31.03.2020 möglich. Es würde uns sehr freuen, wenn Sie die letzten verbleibenden Wochen nochmals intensiv nutzen und potentielle Patientinnen auf die Möglichkeit einer Teilnahme an der DETECT III Studie prüfen könnten.

Wir möchten Sie weiterhin informieren, dass für Q2/2020 eine Zwischenauswertung der DETECT III Studie geplant ist, mit dem Ziel die Daten auf dem SABCS 2020 zu präsentieren.

Daher möchten wir Sie vielmals um die vollständige Dokumentation im eCRF und - falls zutreffend - die Beantwortung der im eCRF gestellten Rückfragen bitten, um eine möglichst gute Datenqualität zu erhalten.

Bei Fragen steht Ihnen das Alcedis Team gerne unterstützend zur Seite:

Projektmanagement: Carolin Höhn und Dr. Christine Heidel (detect-studien@alcedis.de)

Dokumentation im eCRF: Silvia Link (sli@alcedis.de)

Gerne können Sie auch das Alcedis Support Team unter der Nummer 0641-94436-36 telefonisch kontaktieren.

Bei klinischen Fragestellungen steht Ihnen ebenfalls die Ulmer Studienzentrale gerne zur Verfügung (Studienzentrale.UFK@uniklinik-ulm.de)

Mit herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit und freundlichen Grüßen
Das DETECT Studien Team

DETECT IVB (ERIBULIN-KOHORTE) – REKRUTIERUNGSENDE ZUM 31.12.2019

Hiermit möchten wir Sie davon in Kenntnis setzen, dass im Dezember 2019 entschieden wurde, die Aufnahme weiterer Patientinnen in den Eribulin Arm der DETECT IV Studie zu beenden. Die Behandlung und Nachbeobachtung der bis zu diesem Zeitpunkt in die Eribulin Kohorte eingeschlossenen Patientinnen wird natürlich unverändert protokollkonform fortgeführt.

Aufgrund der im Vergleich zum Zeitpunkt der Einführung des Eribulin Arms deutlich veränderten Therapielandschaft und der damit zusammenhängenden zuletzt deutlich rückläufigen Einschlusszahlen kann nicht mehr von einer erfolgreichen Rekrutierung der bis zum Rekrutierungsziel von insgesamt 120 Patientinnen noch fehlenden 11 Patientinnen in einem überschaubaren Zeitraum ausgegangen werden.

Wir möchten hier betonen, dass der Einschluss von Patientinnen in die Ribociclib-Kohorte der DETECT IV Studie davon unbeeinflusst weiterhin protokollkonform stattfinden. Wir möchten Sie auch nochmals daran erinnern, dass ab Einschluss der ersten Ribociclib-Patientin die Honorierung in DETECT IVa auf 2000 €/Patientin erhöht worden ist.

WWW.DETECT-STUDIEN.DE

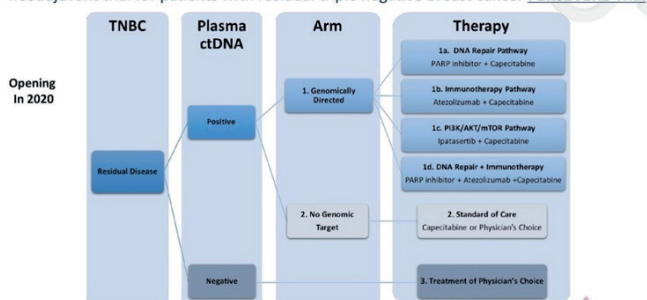
Wir bedanken uns herzlichst bei Ihnen für die gute Zusammenarbeit und würden uns sehr über Ihre Unterstützung bei der weiteren Rekrutierung im Rahmen der DETECT-Studien freuen.

AKTUELLES VOM SABCS ZUM THEMA "LIQUID BIOPSY"

Die Aussaat von Tumorzellen und Entstehung von Fernmetastasen findet über das Lymph- und das Blutssystem statt. Der Nachweis zirkulierender Tumorzellen (CTCs) und zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) im Blut ist sowohl beim frühen als auch beim metastasierten Mammakarzinom möglich. Die prognostische Relevanz von CTCs und ctDNA wurde bereits mehrfach bewiesen. Für die Therapie von Frauen mit Brustkrebs ist es jedoch noch wichtiger, prädiktive Tests zu entwickeln, die den Erfolg bestimmter Therapieansätze vorhersagen, da es immer mehr Therapiemöglichkeiten gibt. Dabei ist die wiederholte Untersuchung der CTCs bzw. ctDNA im Sinne einer regelmäßigen „liquid biopsy“ jederzeit und problemlos durchführbar. Durch molekulare Analysen ist es potentiell möglich Tumorcharakteristika zu definieren. Dies ermöglicht hoffentlich in Zukunft den Einsatz einer personalisierten und zielgerichteten Therapie, um eine weitere Verbesserung der Behandlung zu erreichen. Diese Vision ist der Grundgedanke der DETECT-Studien. Auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) im Dezember hat sich eine Reihe von Beiträgen mit diesen hochaktuellen Ansätzen beschäftigt.

In der Phase II **BRE12-158 Studie** wurden 196 Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs, bei denen eine neo-adjuvante Chemotherapie nicht zur Komplettremission geführt hatte, zu einer Behandlung basierend auf genetischen Untersuchungen oder nach Wahl des Prüfarztes randomisiert. Prospektiv wurden sowohl ctDNA als auch CTCs bestimmt, um deren prognostische Relevanz zu überprüfen. Patientinnen, die positiv sowohl für CTCs als auch für ctDNA getestet wurden zeigten sowohl ein kürzeres krankheitsfreies Überleben (Hazard ratio 3.15, p = 0.037) als auch ein kürzeres Gesamtüberleben (Hazard ratio 8.60, p = 0.007) als Patientinnen, die sowohl für ctDNA und CTCs negativ getestet wurden. **Die Ergebnisse zeigen, dass ctDNA und CTCs komplementäre Informationen hinsichtlich der Detektion einer residualen Tumorerkrankung liefern können und demonstrieren die prognostische Relevanz von im Blut zirkulierenden Tumormarkern auch in diesem Setting.**

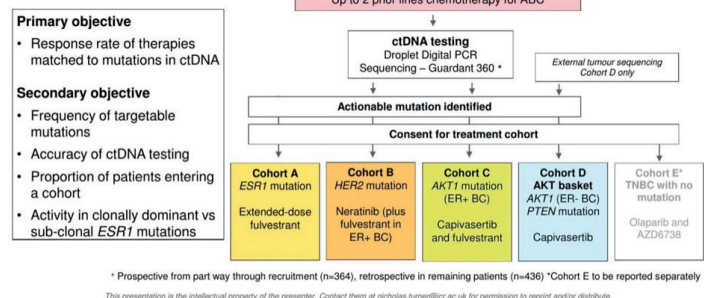
BRE18-334: A Phase II circulating tumor DNA enriched, genomically directed post-neoadjuvant trial for patients with residual triple negative breast cancer **PERSEVERE Trial**



In der in diesem Jahr öffnenden **BRE18-334 Studie (PERSEVERE Trial)** wird das Konzept der liquid biopsy weiter untersucht. Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs, Residualtumor nach neo-adjuvanter Chemotherapie und Nachweis von ctDNA im Blut werden je nach in molekularen Tests detektierten genetischen Veränderungen in einen von vier Armen mit genetisch determinierter Therapie behandelt. Zur Wahl stehen hierbei Therapien mit einem PARP-Inhibitor plus Capecitabin, Atezolizumab plus Capecitabin, Ipatasertib (ein AKT-Inhibitor) plus Capecitabin, oder

ein PARP-Inhibitor plus Atezolizumab und Capecitabin. Patientinnen ohne detektierte geeignete genetische Veränderungen werden in einem Standardarm mit Capecitabin oder Therapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt.

plasmaMATCH study outline



Einen ähnlichen Ansatz verfolgt die **plasmaMatch Studie** für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Auch hier ist das primäre Studienziel die Untersuchung der Effektivität einer zielgerichteten Behandlung, die anhand von Mutationen in zirkulierender Tumor-DNA bestimmt wird. Die plasmaMatch Studie ist eine multizentrische offene Phase II Studie mit mehreren parallelen Kohorten, in der die Wahl der Therapie auf mit Hilfe von digital droplet PCR detektierten Mutationen der ctDNA basiert. Patientinnen mit einer ESR1 (Östrogenrezeptor) Mutation (Kohorte A) bekamen eine hochdosierte Fulvestrant-Behandlung, Patientinnen mit einer HER2 Mutation (Kohorte B) wurden mit Neratinib und Fulvestrant behandelt, Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs und einer AKT1 Mutation (Kohorte C) erhielten den selektiven AKT Inhibitor Capivasertib plus Fulvestrant, und Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativem Brustkrebs und sowohl einer AKT1 als auch einer PTEN Mutation (Kohorte D) erhielten eine Capivasertib Monotherapie. Erste Ergebnisse zum primären Endpunkt (objektive Ansprechrate, ORR) für verschiedene Kohorten wurden nun im Rahmen eines Hauptvortrags auf dem SABCS präsentiert. Die geringe Ansprechrate von nur 8% für Kohorte A (n = 74) deutet darauf hin, dass eine hochdosierte Fulvestrant-Therapie keine geeignete Behandlungsoption für Patientinnen mit einer ESR1 Mutation darstellt. Im Gegensatz dazu sind die beobachteten Ansprechraten von 25% für Kohorte B (n = 20) und 22% für Kohorte C (n = 18) in Anbetracht der meist starken Vorbehandlung der Patientinnen durchaus vielversprechend. **Dies zeigt, dass die im Zuge einer liquid biopsy erhaltenen Informationen zum Mutationsstatus von ctDNA möglicherweise als Entscheidungshilfe für zielgerichtete Therapien bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs dienen könnten.**

<p>Kontakt Studienzentrale Universitätsfrauenklinik Ulm Prittwitzstr. 43 D-89075 Ulm</p>	<p>Studienkoordinatoren Evelyn Ziel, Heike Karl, Jessica D'Andrea, Tel.: +49 (0) 731 500 58520 Fax: +49 (0) 731 500 58526 Email: studienzentrale.ufk@uniklinik-ulm.de</p>
<p>Impressum Herausgeber: Prof. Dr. med. Wolfgang Janni, Universitätsfrauenklinik Ulm Prof. Dr. med. Jens Huober, Prof. Dr. med. Tanja Fehm, Prof. Dr.med. Volkmar Müller</p>	