

Vorstellung der aktuellen DETECT Studiendesigns

S. Krause
Studienkoordinatorin
Studienzentrale
UFK Ulm

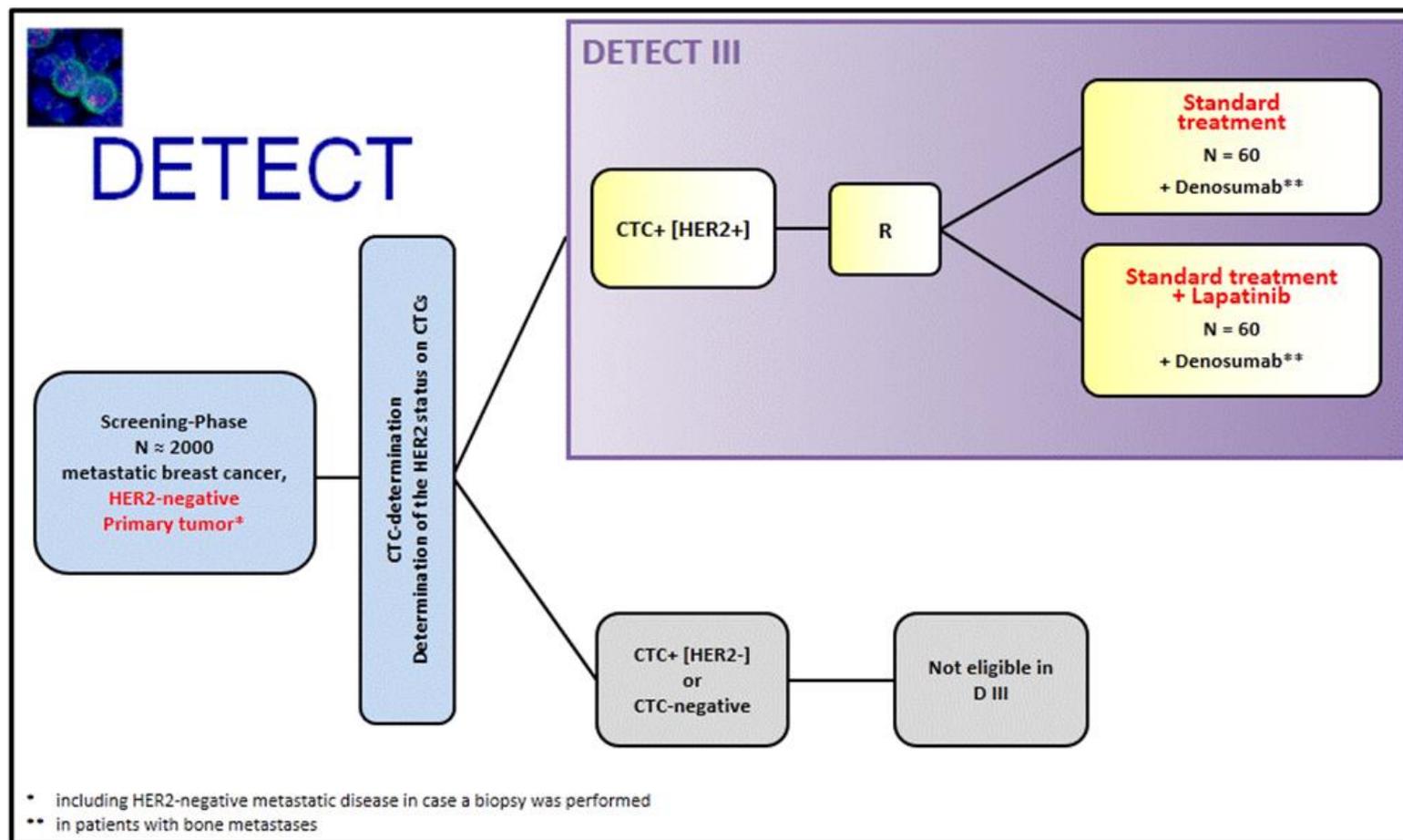
- DETECT – III
- DETECT – IV a und b
- DETECT – V

→ Meeting-Mappen: Übersichtsfolien über das „aktuelle“ Design DETECT III-V

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.

Aktuelles Design der DETECT-III Studie



Änderungen DETECT-III Studie

- Änderung der Einschlusskriterien:

Patientinnen mit schwacher oder mäßiger HER2-Färbeintensität der CTCs (IHC 1+ oder IHC 2+, FISH: negativ) können eingeschlossen werden

Warum wurde diese Änderung durchgeführt?

- Aktuelle Datenlage
- Auch eine schwache HER2 Expression ist klinisch bedeutsam
- HER2-negative Patientinnen mit niedrig oder mäßig exprimierendem HER2-Phänotyp, können von Lapatinib profitieren

Agelaki et al. (2015): Lapatinib senkte unabhängig vom HER2-Status des Primärtumors die Anzahl HER2-positiver CTCs

DETECT IV

Multizentrische, prospektive, offene Phase II Studie bei Patientinnen mit HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs und persistierenden HER2-negativen zirkulierenden Tumorzellen (CTCs)

Änderungen DETECT-IV-a Studie

- Umstellung der Therapie von **Everolimus** auf **Ribociclib** (CDK4/6 Inhibitor) für Pat. mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mamma-Ca

Warum wurde diese Änderung durchgeführt?

- Ribociclib: effektive und gut verträgliche Therapie in unterschiedlichen Therapielinien beim metastasierten HR positiven Mammakarzinom
 - Eher günstigeres Verhältnis: Wirkung zu Nebenwirkungen von Ribociclib im Vergleich zu Everolimus
 - Translationale Untersuchungen CTC-Charakterisierung sind weiterhin gut möglich → interessanter Vergleich zwischen Everolimus und Ribociclib Kohorte
- *MonaLEESA-2 und 7 Studien*: Ribociclib plus Letrozol vs. Letrozol-Monotherapie
- Ribociclib plus GnRH Analogon + Letrozol/Tam vs. GnRH Analogon + Letrozol/Tam Monotherapie
- Ribociclib Arm: Klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um ca. 10 Monate/ 23,8 Monate
- Höhere Ansprechrate auf die Kombinationstherapie

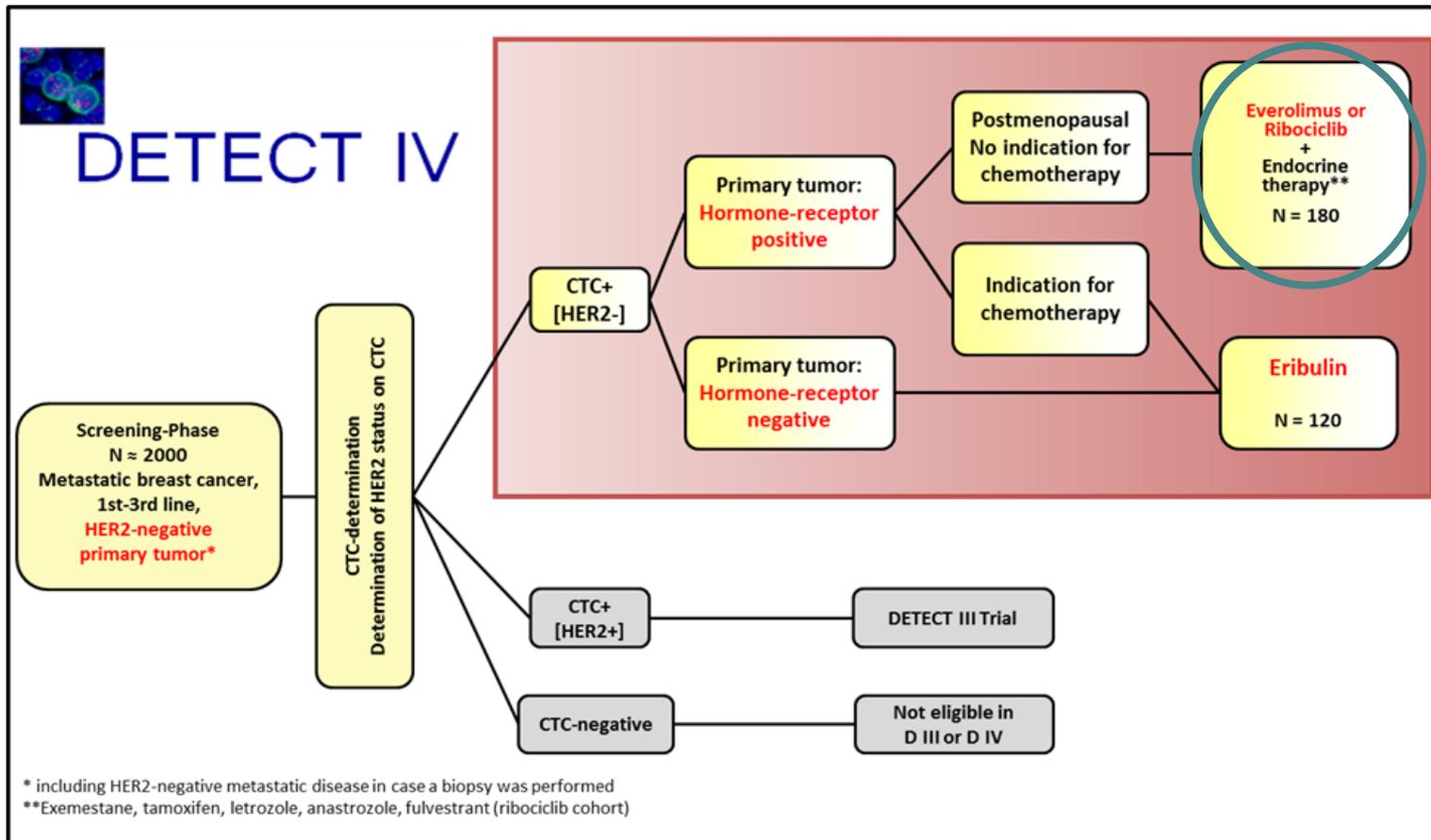
Änderungen DETECT-IV-a Studie

- **Ausweitung Therapiespektrum:**
- Aufnahme von Fulvestrant als zusätzlich mögliche endokrine Therapie in Detect IV-a

Warum wurde diese Änderung durchgeführt?

- Fulvestrant: wirkungsvolle endokrine Substanz bei Patientinnen mit HR positiven metastasiertem Mammakarzinom in unterschiedlichen Therapielinien
- *PALOMA-3-und Monarch 2 Studie*: Palbociclib/Abemaciclib plus Fulvestrant vs. Fulvestrant/Placebo in Pat. deren Erkrankung sich während oder nach endokriner Therapie verschlechtert hatte
- Verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS), besseres Ansprechen
- Gute Option für Pat. mit Progress unter vorgeschalteter endokriner Therapie

Aktuelles Design der DETECT-IV Studie



- Option zwischen Everolimus und Ribociclib
- Everolimus-Kohorte n=90 → Stop → Wechsel auf Ribociclib

DETECT V

Eine multizentrische, randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich einer Chemo- versus einer endokrinen Behandlung in Kombination mit einer dualen HER2-gerichteten Herceptin[®] (Trastuzumab)/ Perjeta[®] (Pertuzumab)-Therapie plus Kisqali[®] (Ribociclib) bei Patientinnen mit HER2-positivem und hormonrezeptorpositivem metastasiertem Brustkrebs

Änderungen DETECT-V Studie

- Ausweitung Therapiespektrum um Eribulin

Warum wurde diese Änderung durchgeführt?

- Aktuelle Daten zeigen vielversprechende Wirksamkeit der Kombination aus Eribulin und dualer Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab in der Therapie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms
(*Ishihara et al. 2016*)
 - *Wilks et al. (2014)*: Behandlung mit Eribulin in Kombination mit Trastuzumab
 - Objektive Ansprechrate von 71,2 %
 - PFS: 11,6 Monate bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil
- Datenlage: Aufnahme von Eribulin in Detect-V

Änderungen DETECT-V Studie

- **Detect V:** Ausweitung Therapiespektrum um nab-Paclitaxel

Warum wurde diese Änderung durchgeführt?

- Aktuelle Daten zeigen gleiche Wirksamkeit wie Docetaxel und Paclitaxel in Kombination mit dualer Blockade
 - AGO-Leitlinien empfehlen den Einsatz in der palliativen Chemotherapie
 - Gute Verträglichkeit von nab-Paclitaxel (keine Prämedikation erforderlich)
- *PERUSE*: Duale HER2-Blockade mit Docetaxel, Paclitaxel und nab-Paclitaxel
- Verträglichkeit von nab-Paclitaxel und Paclitaxel war deutlich überlegen:
Neutropenie und Neuropathie, links-ventrikuläre Dysfunktion (0%)
- Datenlage: Aufnahme von nab-Paclitaxel in Detect-V

Änderungen DETECT-V Studie

- **Detect V:** Ausweitung Therapiespektrum um Goserelin und Leuprorelin

Warum wurde diese Änderung durchgeführt?

- Prämenopausale Patientinnen können eingeschlossen werden
- GnRH-Analoga + Tam: wirkungsvollste Therapie bei metastasierten HR positiven Mammakarzinom
- *Klijn et al. 2001:* Kombination aus LHRH-Analoga und Tam im Vergleich zu Tam-Therapie allein.
 - verbessertes progressionsfreies Überleben
 - erhöhte Gesamtansprechrage mit der Kombinationstherapie

Änderungen DETECT-V Studie

- **Detect V:** Aufnahme des CDK 4/6 Inhibitors Ribociclib in beide Therapiearme
- **Duale Blockade und Ribociclib in Kombination mit endokriner Therapie**
→ **Chemotherapie-Arm: Erhaltungstherapie nach Stop der Chemotherapie**

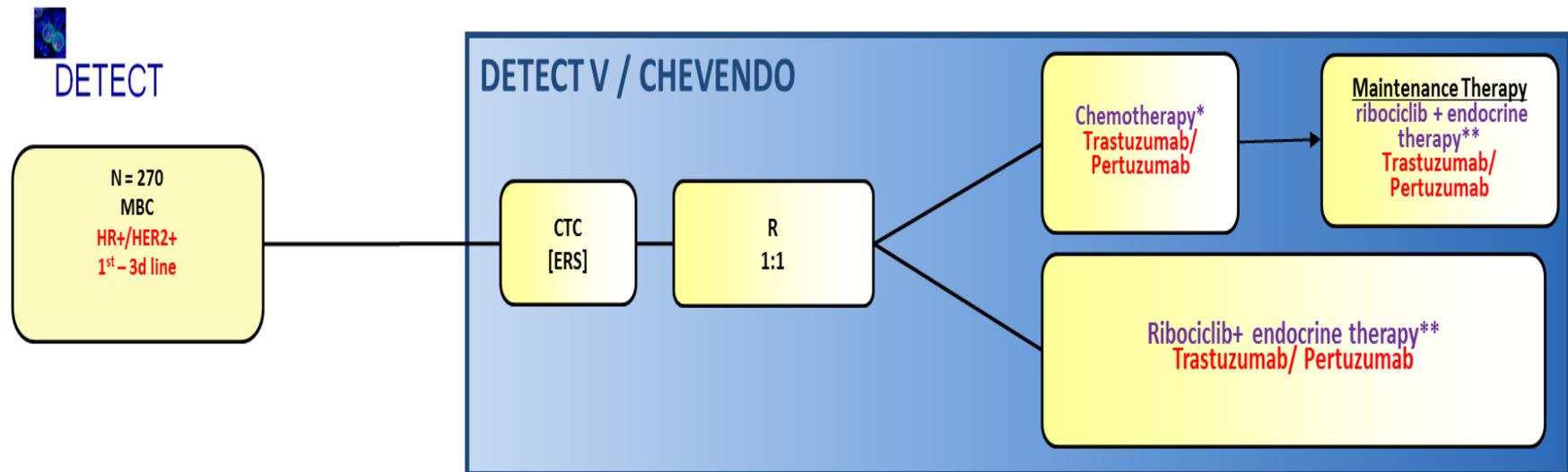
Warum wurde diese Änderung durchgeführt?

- Gute präklinische Rationale zum Einsatz von CDK 4/6 Inhibitoren bei HER2 positiven Tumorzellen
- *Erste Ergebnisse der NA-PHER2 Studie* bestätigen präklinische Ergebnisse mit hoher klinischer Ansprechrate in der neoadjuvanten Therapie des HER2- und HR positiven Mammakarzinoms

NA-PHER2: Duale Blockade in Kombination mit Palbociclib

- 97 % klinische Ansprechrate, 27 % pCR, gute Verträglichkeit
- keine „serious adverse events“

Aktuelles Design der DETECT-V Studie



* Capecitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin, Eribulin, nab-Paclitaxel

**Tamoxifen, Fulvestrant, Exemestan, Letrozole, Anastrozole, GnRH-analogue

Änderungen der DETECT-Studien

Umsetzung der Änderungen:

- DETECT III: genehmigt
- DETECT IV: in Umsetzung (positives BfArM-Votum liegt vor)
- DETECT V: Amendment wird in Kürze bei Ethikkommission eingereicht

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit