

APPENDIX I – GERMAN PROTOCOL-SYNOPSIS & GERMAN STUDY FLOW SHEET

EUDRACT-NR.: 2013-001269-18 | **Protokoll-Nr.:** D-IV

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

Studienmedikation: **DIVa:** Everolimus (Tabletten 5 mg), Ribociclib (Tabletten 3 x 200 mg) 1-21 d q28d oder **DIVb:** Eribulin mesylate 1.23 mg/m² d1+8 q3w

Indikation

Everolimus/Ribociclib Kohorte (DIVa)
 Postmenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen metastasiertem Brustkrebs mit HER2-negativen zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) und Indikation für eine endokrine Standardtherapie.

Eribulin Kohorte (DIVb)
 Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen metastasiertem Brustkrebs und Indikation zur Chemotherapie oder Patientinnen mit triple-negativen metastasiertem Brustkrebs, jeweils beide mit HER2-negativen zirkulierenden Tumorzellen (CTCs).

Studiendesign
 Multizentrische, prospektive, offene Phase II Studie.

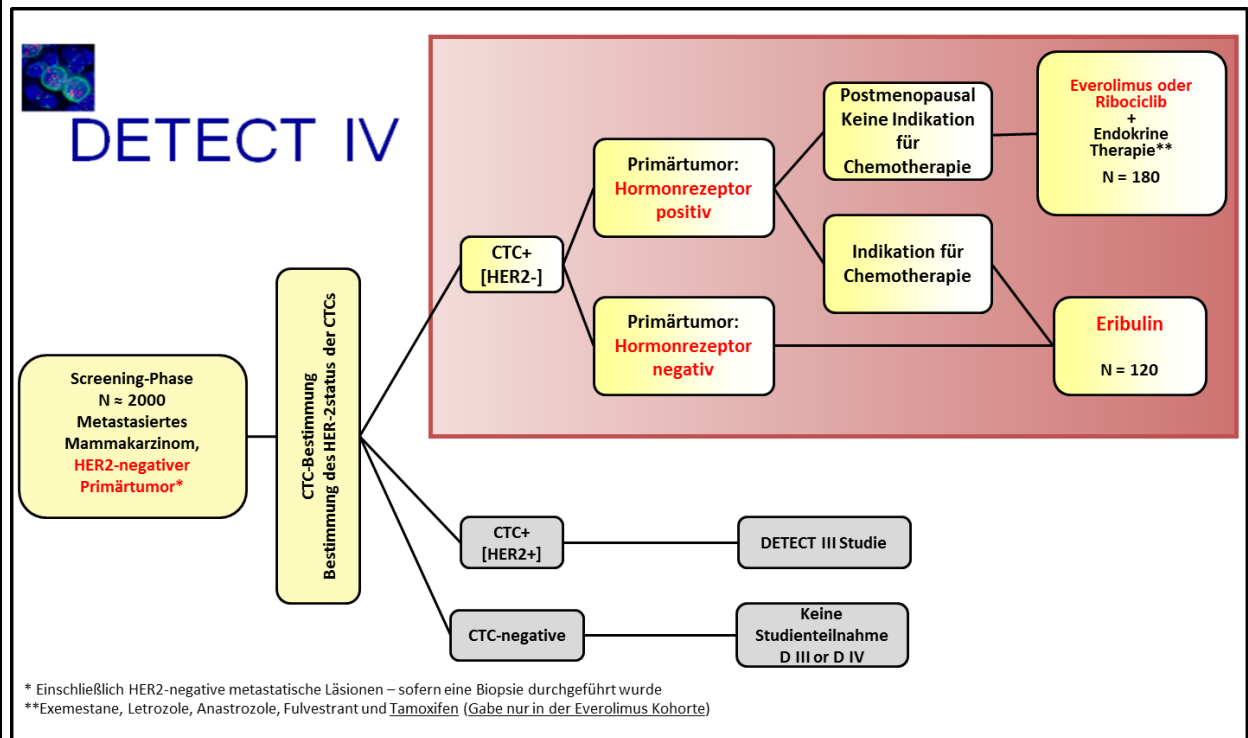


Abbildung: Klinisches Studiendesign

Gesamtstudiendauer:

Maximale Studiendauer: 72 Monate und 3 Wochen

Individuelle Studiendauer:

Die individuelle Studienbeteiligung beginnt mit dem Screening-Besuch und endet mit dem Tod der Patientin bzw. Abschluss der 24-monatigen Follow-up-Phase.

- maximale Dauer der Evaluierungsphase (von Screening bis Einschluss): 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.

Einschlusskriterien:

Allgemeine Einschlusskriterien für beide Kohorten

1. Metastasiertes Mammakarzinom, das einer Operation oder der Strahlentherapie allein nicht zugänglich ist. Histopathologische Sicherung des primären Mammakarzinoms oder einer metastatischen Läsion des Mammakarzinoms.
2. 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 Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) negativ oder nur FISH negativ.
3. Nachweis zirkulierender Tumorzellen (CTCs) (mindestens eine CTC/7.5 ml Blut CellSearch® Circulating Tumor Cell Kit)
4. Negativer HER2-Status bei allen detektierten CTCs.
5. Adäquate Knochenmarksreserve und Organfunktion 7 Tage vor dem Zeitpunkt der Rekrutierung, durch folgende Laborparameter bestätigt:
 - Absolute Neutrophile $\geq 1500/\mu\text{L}$,
 - Thrombozyten $\geq 100000/\mu\text{L}$,
 - Hämoglobin $\geq 9\text{g/dL}$,
 - ALT (SGPT) /AST (SGOT) $\leq 3.0 \times \text{ULN}$,
 - Bilirubin (gesamt) $\leq 2.0 \times \text{ULN}$
 - Kreatinin $\leq 2.0 \times \text{ULN}$
6. Schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.
7. Eine Rebiopsie zur Gewebegewinnung von gut zugänglichen Metastasen ist wünschenswert aber nicht notwendig.
8. Tumorevaluation innerhalb von 6 Wochen vor Studienrandomisierung.
9. 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).
10. Alter ≥ 18 Jahre.
11. ECOG ≤ 2 .

Everolimus/Ribociclib cohort (DIVa)	Eribulin cohort (DIVb)
<p>Beide Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indikation zur endokrinen Therapie: (Histologisch gesicherter positiver Östrogenrezeptorstatus (ER+) und/oder Progesteronrezeptorstatus (PgR+) des Mammakarzinoms) • Nicht mehr als zwei vorangegangene Chemotherapielinien • Jede endokrine Vortherapie ist erlaubt • Krankheitsprogression unter vorhergehender endokriner Therapie (endokrine Therapie muss nicht die letzte Therapie vor Studieneinschluss sein) • Der postmenopausale Status muss vom Prüfer zuvor gesichert werden. Die Postmenopause ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Alter ≥ 55 Jahre und ein Jahr oder länger mit Amenorrhoe - Alter < 55 Jahre und ein Jahr oder länger mit 	<ul style="list-style-type: none"> • Entweder hormonrezeptornegativer metastasierter Brustkrebs oder hormonrezeptorpositiver metastasierter Brustkrebs mit Indikation zur Chemotherapie • Bis zu drei vorangegangene Chemotherapielinien in der metastasierten Situation • Bei gebärfähigen Patientinnen gilt: <ul style="list-style-type: none"> - Negativer Schwangerschaftstest (minimale Sensitivität 25 IU/L oder äquivalente Einheiten des HCG) innerhalb von 7 Tagen vor Rekrutierung - Sichere Kontrazeption (d.h. nicht-hormonelle Kontrazeption, IUP, Anwendung einer Doppelbarriere-Methode, Vasektomie des Geschlechtspartners, komplette sexuelle Abstinenz) andauernd über mindestens 3 Monate nach Komplettierung der Studientherapie.

<p>Amenorrhoe und postmenopausalen Serumspiegeln von FSH und LH entsprechend der Referenzwerte der jeweiligen Institution</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frühere Hysterektomie und postmenopausale Serumspiegel von FSH und LH entsprechend der Referenzwerte der jeweiligen Institution - Menopause durch beidseitige Adnexektomie <p>Everolimus-Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cholesterin $\leq 2.0 \times \text{ULN}$ <p>Ribociclib-Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\text{INR} \leq 1,5$ • Unauffällige Laborwerte für: Natrium, Kalium, Kalzium • 12-Kanal-EKG: <ul style="list-style-type: none"> -QTcF Interval bei der Einschlussvisite $< 450 \text{ msec}$ -Ruheherzfrequenz $50-90 \text{ s/min}$ 	
--	--

Ausschlusskriterien:

Allgemeine Ausschlusskriterien für beide Kohorten

1. Behandlung mit Prüfsubstanzen oder andere antineoplastische Therapie während der Studie oder innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung.
2. Unerwünschte Nebenwirkungen aufgrund einer vorhergehenden Antikrebs-Therapie $> \text{Grad } 1$ (NCI CTCAE), die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns therapeutisch relevant ist.
3. Bekannte HIV-Infektion.
4. Aktive Hepatitis B oder C, Einschränkung der Leberfunktion nach der Child Pugh Klassifikation (Grad B und C) oder aktuelle Leber- oder Gallenwegserkrankung (mit Ausnahme von Patientinnen mit Gilberts-Syndrom, mit asymptomatischen Gallensteinen, Lebermetastasen oder stabiler chronischer Lebererkrankung).
5. Vorliegen einer Erkrankung, die die adäquate Einschätzung oder Evaluation der Studiendaten stören könnte, oder Vorliegen anderer Gründe, bei denen die Patientin durch eine Studienteilnahme unverhältnismäßig gefährdet wird.
6. Zweitkarzinom in den letzten 3 Jahre (außer in-situ-Karzinom der Cervix uteri oder Basaliom der Haut).
7. Demenz, veränderter mentaler Status oder andere psychiatrische oder soziale Einflüsse, die das Verständnis der informierten Einwilligung oder welche die Einhaltung des Studienprotokolls verhindern.
8. Lebenserwartung < 3 Monate.
9. Männliche Patienten.

Everolimus/Ribociclib Kohorte (DIVa)	Eribulin Kohorte (DIVb)
<ul style="list-style-type: none"> • Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Everolimus/Ribociclib oder chemisch verwandten Substanzen • Unverträglichkeit gegen Soyalecithin und Erdnüsse (Ribociclib-Kohorte). • 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). 	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Eribulin. • Vorbestehende Neuropathie größer Grad 2. • Schweres kongenitales Long-QT-Syndrom. • Schwangerschaft oder Stillzeit.

Behandlung und Dosierung

Therapie mit Everolimus in Kombination mit einer endokrinen Standardtherapie (DIVa):

Die Indikation zur endokrinen Therapie erfolgt gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Die individuelle Therapieentscheidung erfolgt nach Ermessen des verantwortlichen Prüfarztes unabhängig von der klinischen Studie.

Die Therapie mit Everolimus wird den Patientinnen zusammen mit der indizierten endokrinen Therapie verabreicht. Die Einnahme erfolgt einmal täglich möglichst zur gleichen Tageszeit. Die Behandlung mit Everolimus sollte - wenn medizinisch indiziert – über die randomisierte Phase hinaus verlängert werden. Die Everolimus-Dosierung erfolgt in Abhängigkeit von der vorgesehenen endokrinen Therapie. Es dürfen nur die in der Tabelle aufgeführten Behandlungspläne verwendet werden.

Endokrine Therapie		+Everolimus
Exemestan (Baselga et al. 2012 – BOLERO 2-trial) Vorangegangene Therapie mit Letrozol/ Anastrozol	25 mg/d	10 mg/d*
Tamoxifen (Bachelot et al. 2011 – TAMRAD-trial) Vorangegangene Therapie mit AI	20 mg/d	10mg/d*
Letrozol (Baselga et al. 2009 [neo-adjuvant, Phase II]; Awada et al. 2008 [MBC, Phase I])	2,5 mg/d	10mg/d*
Anastrozol	1 mg/d	10mg/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.

Tabelle 29: Empfohlene Dosierung der endokrinen Therapie in Kombination mit Everolimus

Nach Beginn der Behandlung mit Everolimus wird die Dosierung je nach Dosierung der verabreichten Standard-Therapie und in Abhängigkeit der aufgetretenen Nebenwirkungen angepasst. Die tägliche Maximaldosis von Everolimus beträgt 10 mg, die Minimaldosis ist 5 mg alle zwei Tage. Die Gabe von Everolimus erfolgt über 12 Monate und kann nach der Behandlungsphase bei entsprechender medizinischer Indikation verlängert werden. Everolimus wird außerhalb der Zulassung mit Exemestan unter Studienbedingungen von Novartis 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. Eine Beendigung oder Modifikation der Therapie ist entsprechend der Einschätzung des behandelnden Arztes auch aus anderen Gründen möglich.

Therapie mit Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Standardtherapie (Diva):

Die Indikation zur endokrinen Therapie erfolgt gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Die individuelle Therapieentscheidung erfolgt nach Ermessen des verantwortlichen Prüfarztes unabhängig von der klinischen Studie.

Die Therapie mit Ribociclib wird den Patientinnen zusammen mit der indizierten endokrinen Therapie verabreicht. Die Einnahme erfolgt einmal täglich möglichst zur gleichen Tageszeit. Die Behandlung mit Ribociclib sollte - wenn medizinisch indiziert – über die randomisierte Phase hinaus verlängert werden. Es dürfen nur die in der Tabelle aufgeführten Behandlungspläne verwendet werden.

Endokrine Therapie		+Ribociclib
Exemestan	25 mg/d	600 mg/d*
Letrozol (Hortobagyi et al., 2016 MonaLEESA-2)	2,5 mg/d	600 mg/d*
Anastrozol	1 mg/d	600 mg/d*
Fulvestrant	500 mg q4/w	600 mg/d*

*1-21d q28d

Tabelle 30: Empfohlene Dosierung der endokrinen Therapie in Kombination mit Ribociclib

Nach Beginn der Behandlung mit Ribociclib wird die Dosierung je nach Dosierung der verabreichten Standard-

Therapie und in Abhängigkeit der aufgetretenen Nebenwirkungen angepasst. Die tägliche Maximaldosis von Ribociclib beträgt 600 mg, die Minimaldosis ist 200 mg. Die Gabe von Ribociclib erfolgt über 12 Monate und kann nach der Behandlungsphase bei entsprechender medizinischer Indikation verlängert werden. Ribociclib wird unter Studienbedingungen von Novartis 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. Eine Beendigung oder Modifikation der Therapie ist entsprechend der Einschätzung des behandelnden Arztes auch aus anderen Gründen möglich.

Therapie mit Eribulin (DIVb):

Eribulin wird als Fertiglösung in einer Dosierung von 1,23 mg/m² intravenös über zwei bis fünf Minuten am Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Die Therapie mit Eribulin erfolgt über 12 Monate bzw. bis zum Progress, unzumutbarer Toxizität, Tod oder Therapieabbruch aus anderen Gründen. Bei entsprechender medizinischer Indikation kann die Gabe nach der Behandlungsphase verlängert werden.

Behandlungsende („End of treatment“ (EOT))

Das Behandlungsende („End of treatment“ (EOT)) ist der Zeitpunkt, an dem die Patientin die letzte Studienmedikation erhalten hat, ausgenommen sind Unterbrechungen von weniger als 4 Wochen. Bei der Follow-up-Visite 4 Wochen nach der letzten Studienmedikationsgabe sollen alle unerwünschten Ereignisse während dieser erfasst werden.

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.

Rationale der Studie

Everolimus Kohorte (DIVa)

Evaluation der Effektivität des m-TOR-Inhibitors Everolimus zur Verhinderung des Krankheitsprogresses bei Patientinnen mit metastasiertem HER2 negativem Brustkrebs, welche HER2-negative zirkulierende Tumorzellen (CTCs) aufweisen.

Eribulin Kohorte (DIVb)

Evaluation der Effektivität von Eribulin zur Verhinderung des Krankheitsprogresses bei Patientinnen mit sowohl metastasiertem hormonrezeptorpositiven, HER2 negativem Brustkrebs mit Indikation zur Chemotherapie oder triple-negativen metastasiertem Brustkrebs, welche HER2-negative zirkulierende Tumorzellen (CTCs) aufweisen.

Primäre Zielkriterien:

Everolimus/Ribociclib Kohorte (DIVa)

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

Eribulin Kohorte (DIVb)

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Sekundäre Zielkriterien:

- *Allgemeine Ansprechrate (ORR): Komplettremission (CR), Teilremission (PR)*
- *Klinische Erfolgsrate (DCR)*
- *Gesamtüberleben (OS)*
- *Dynamik der zirkulierenden Tumorzellen*
- *Lebensqualität (quantifiziert anhand der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Fragebögen)*
- *„Qualitäts-adjustierte“ Überlebenszeiten (quantifiziert anhand der Q-TWiST-Methodologie).*
- *Toxizitätsanalyse der Studienmedikation (Everolimus (DIVa) und Eribulin (DIVb)): Sicherheit und Verträglichkeit*
- *Compliance*

Everolimus/Ribociclib cohort (DIVa)	Eribulin cohort (DIVb)
<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Änderung der pS6- Levels in CTCs in Folge der Behandlung und Zusammenhang dieser Änderungen mit Überlebenszeiten • Änderungen in der PI3K/Akt/mTOR-Signalwegs-Aktivierung auf CTCs (Bestimmung des PI3KCA Mutationsstatus mittels SNaPshot-Technologie) • Mutationsstatus des Östrogenrezeptors auf zirkulierenden Tumorzellen • Expression von Transkriptionsfaktoren welche epithelial-mesenchymale Transition in CTCs induzieren • Ausprägung der Resistenz von CTCs gegenüber durch Verlust von Zell-Zell Adhäsion verursachtem Zelltod (Anoikis) • Expression des Tumorsuppressors LKB1 auf CTCs • Quantifizierung der zirkulierenden microRNAs miR-125a, miR-125b, miR-18a und miR18b im Serum 	<ul style="list-style-type: none"> • Effektivität von Eribulin hinsichtlich der Neu-Metastasen-freien Überlebenszeiten • Androgenrezeptor (AR) Expression und deren Mutationsstatus auf CTCs • PIK3CA Mutationsstatus auf CTCs (SNaPshot technology) • Charakterisierung von molekularen Signalwegen welche epithelial-mesenchymale Transition und die Resistenz gegenüber durch Verlust von Zell-Zell Adhäsion verursachtem Zelltod (Anoikis) in Krebszellen induzieren • Expression des Proteins 53BP1 (Marker für DNA Schäden und DNA Reparaturaktivitäten in der Zelle) auf CTCs

Patientinnenkollektive, statistische Methoden und Fallzahlberechnung

Patientinnenkollektive

Folgende Patientinnenkollektive werden ausgewertet:

Intention to Treat (ITT) Kollektiv: Alle in die Studie aufgenommene Patientinnen, welche die Studienmedikation (Everolimus/Ribociclib plus endokrine Therapie oder Eribulin) mindestens einmal erhalten haben.

Safety-Analysis (SA) Kollektiv: Alle in die Studie aufgenommene Patientinnen, welche die Studienmedikation (Everolimus/Ribociclib plus endokrine Therapie oder Eribulin) mindestens einmal erhalten haben und für die mindestens eine Sicherheitsauswertung nach Studienbeginn durchgeführt wurde.

Per Protocol (PP) Kollektiv: Alle Patientinnen des ITT-Kollektivs, welche weder Ein- noch Ausschlusskriterien verletzt haben und welche nach Studienplan behandelt wurden.

Statistische Methoden

Die statistische Analyse wird nach Beendigung der Studie durchgeführt und es sind keine Zwischenauswertungen geplant. Für alle Parameter werden beschreibende Statistiken präsentiert, Ereignisdaten werden mit der Kaplan-Meier Methode analysiert.

Für die Analysen zum Primärziel der Studie wird das ITT Patientinnenkollektiv zu Grunde gelegt, wobei weiterführende unterstützende Analysen auch mit dem PP Patientinnenkollektiv durchgeführt werden. Alle die sekundären Studienziele betreffenden Analysen werden basierend auf dem ITT Kollektiv, dem PP Kollektiv, oder auch Subkollektiven hiervon durchgeführt.

Das Primärziel der DETECT IV Studie ist eine Schätzung der Effektivität der Behandlung von Patientinnen mit HER2-negativen, metastasierten Brustkrebs und HER2-negativen zirkulierenden Tumorzellen. Bei Patientinnen, welche mit Everolimus/Ribociclib und einer endokrinen Therapie behandelt werden (Everolimus/Ribociclib-Kohorte) wird die Effektivität der Behandlung anhand der CTC clearance rate gemessen; bei Patientinnen, welche mit Eribulin behandelt werden (Eribulin-Kohorte) wird die Effektivität der Behandlung anhand des progressionfreien Überlebens gemessen. Alle statistischen Analysen welche die sekundären Studienziele betreffen haben nur explorativen Charakter.

Eine Sicherheitsauswertung wird durchgeführt sobald 15 Patientinnen für die Studie rekrutiert worden sind.

Fallzahlberechnung

Das primäre Ziel der DETECT IV Studie ist die Schätzung der Effektivität der Behandlung von Patientinnen mit HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs und HER2-negativen zirkulierenden Tumorzellen, welche mit Everolimus/Ribociclib und einer endokrinen Therapie oder Eribulin behandelt werden. Die Everolimus-Kohorte umfasst postmenopausale Patientinnen mit HER2-negativem, hormonrezeptor-positivem metastasiertem Brustkrebs ohne Indikation zur

Chemotherapie, während die Eribulin-Kohorte sowohl Patientinnen mit HER2-negativem, hormonrezeptor-positivem metastasiertem Brustkrebs ohne Indikation zur Chemotherapie und Patientinnen mit triple-negativem metastasiertem Brustkrebs umfasst. Es gibt keine explizite statistische Hypothese für die Primäranalyse.

Folgende Annahmen liegen der Fallzahlkalkulation für die DETECT IV Studie zu Grunde:

- Mindestens 2000 Patientinnen mit HER2-negativen metastasierten Brustkrebs werden für DETECT IV und die verwandte Studie DETECT III (welche für Patientinnen mit HER2-positiven zirkulierenden Tumorzellen konzipiert ist) auf das Vorhandensein von zirkulierenden Tumorzellen getestet
- Zirkulierende Tumorzellen (≥ 1) in 65% aller Patientinnen mit metastasierten Brustkrebs (konservative Schätzung basierend auf Ergebnissen von Botteri et al. 2010¹, Fehm et al. 2010a, Pierga et al. 2012)
- Ausschließlich HER2-negative zirkulierende Tumorzellen in 70% aller Patientinnen mit zirkulierenden Tumorzellen im Blut (konservative Schätzung basierend auf Erfahrungen aus der DETECT III Studie)

Basierend auf diesen Annahmen wird davon ausgegangen, dass von den 2000 gescreenten Patientinnen ca. 910 Patientinnen HER2-negativen metastasierten Brustkrebs und ausschliesslich HER2-negative zirkulierende Tumorzellen aufweisen.

Everolimus/Ribociclib-Kohorte: Basierend auf der Annahme dass 70% der Brustkrebspatientinnen einen hormonrezeptor-positiven Primärtumor aufweisen, von denen wiederum ca. 75% postmenopausal sind, wird davon ausgegangen, dass das Screening ca. 480 postmenopausale Patientinnen mit HER2-negativen, hormonrezeptor-positiven, metastasierten Brustkrebs und ausschliesslich HER2-negativen zirkulierenden Tumorzellen ergibt. Allerdings ist zu erwarten – basierend auf Erfahrungen aus der DETECT III Studie – dass für einen beträchtlichen Anteil dieser Patientinnen nicht alle Einschlusskriterien für die DETECT IVa Studie erfüllt sind, einige Ausschlusskriterien zutreffen, oder eine Indikation zur Chemotherapie vorliegt. Daher wird hier von der konservativen Annahme ausgegangen, dass nur 180 der 480 Patientinnen letztendlich in die Studie eingeschlossen werden können.

Eribulin-Kohorte:

Basierend auf der Annahme dass 30% der Brustkrebspatientinnen einen hormonrezeptor-negativen Primärtumor aufweisen, wird davon ausgegangen, dass das Screening ca. 270 Patientinnen mit triple-negativen metastasierten Brustkrebs und ausschliesslich HER2-negativen zirkulierenden Tumorzellen ergibt. Weiterhin wird geschätzt, dass für etwa 20% der hormonrezeptor-positiven Brustkrebspatientinnen eine Indikation für Chemotherapie gegeben ist, womit insgesamt etwa 390 Patientinnen für die Eribulin-Kohorte der DETECT IV Studie zur Verfügung stehen würden. Da jedoch anzunehmen ist, dass dieses Patientinnenkollektiv (triple-negativ oder hormonrezeptor-positiv mit Indikation zur Chemotherapie) insgesamt einen deutlich schlechteren Allgemeinzustand aufweist als die Patientinnen der Everolimus-Kohorte, ist davon auszugehen, dass ein beträchtlicher Anteil dieser Patientinnen nicht alle Einschlusskriterien erfüllt, bzw. zusätzliche Komorbiditäten aufweist, welche einen Einschluss in den Eribulin-Arm der DETECT IV Studie verhindert. Unter der konservativen Annahme, dass dies für etwa zwei Drittel der Patientinnen zutrifft, wird mit etwa 120 Patientinnen gerechnet, die tatsächlich in den Eribulin-Arm der Studie eingeschleust werden können.