



GeparOLA - Olaparib oder Carbo, das ist hier die Frage

Prof. Dr. Peter Fasching, Universitätsklinik Erlangen

Eine randomisierte Phase II-Studie zum Vergleich von Paclitaxel/Olaparib versus

Paclitaxel/Carboplatin gefolgt von Epirubicin/Cyclophosphamid als

neoadjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-negativem primären

Brustkrebs mit homologen rekombinanten Mangel (HRD), GBG 90

[HRD Patienten mit abträglichen Tumor oder Keimbahn *BRCA* 1/2 Mutationen und/oder HRD-Score hoch]



- Baut auf den Daten der GeparSixto und CALBG 40603 Studie
- TNBC Patienten profitieren von einer Chemo mit Carboplatin und es lassen sich bei Patienten mit HRD besonders hohe pCR Raten erzielen.
- Diese besonders chemosensitive Subgruppe (etwa 70% aller triple negativen Patienten sind **Homologous Recombinant Deficient**) erweitert um die Gruppe von HRD sensitiven HRpos Patienten sind dann für den Einschluss in die GeparOLA Studie vorgesehen.

Design for Patients with TNBC

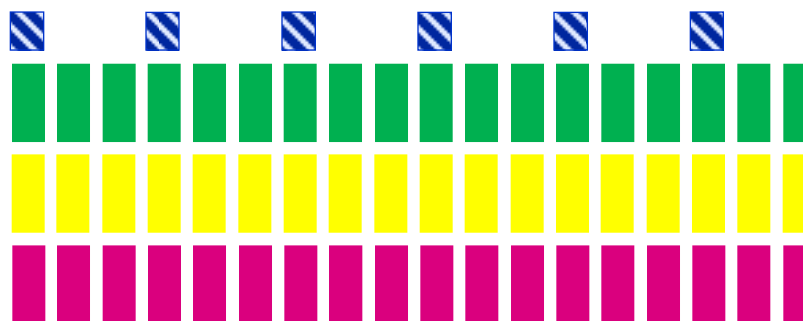
N=315
patients
with centrally
confirmed
TNBC

R

PM

PMCb

cT2, cT3, or cT4a-d
or
cT1 and cN+ or
pN_{SLN}⁺



Surgery

■ Paclitaxel (P) 80 mg/m² q1w

■ Non-pegylated
liposomal doxorubicin (M)
20 mg/m² q1w

■ Carboplatin (Cb) q1w
Dose of AUC 2 was reduced to AUC 1.5
after enrolment of 330 patients

■ Bevacizumab 15 mg/kg q3w

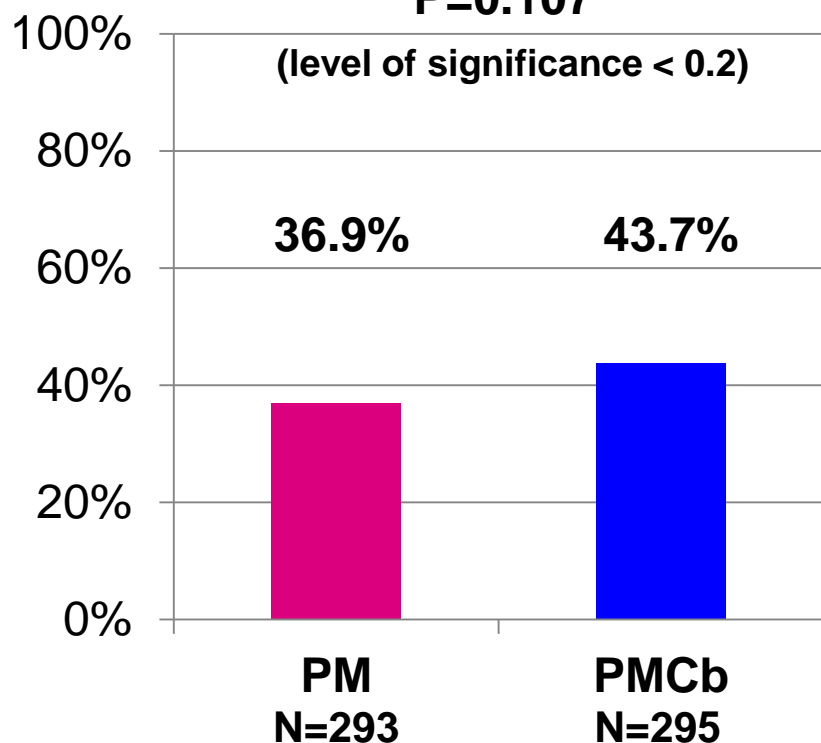


pCR Rates (ypT0 ypN0)

Overall

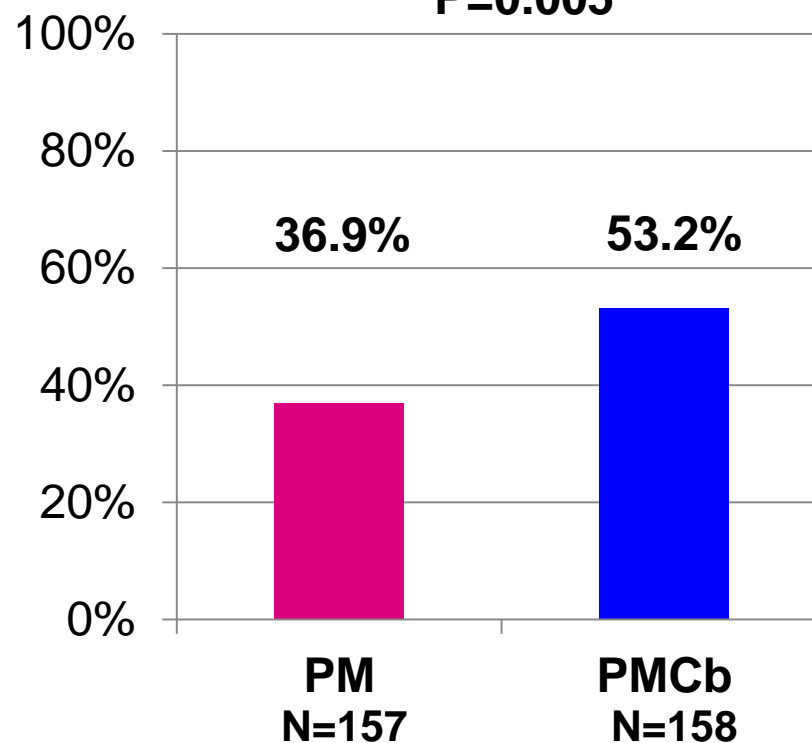
OR 1.33 (0.96-1.85)
P=0.107*

(level of significance < 0.2)



TNBC

OR 1.94 (1.24 – 3.04)
P=0.005

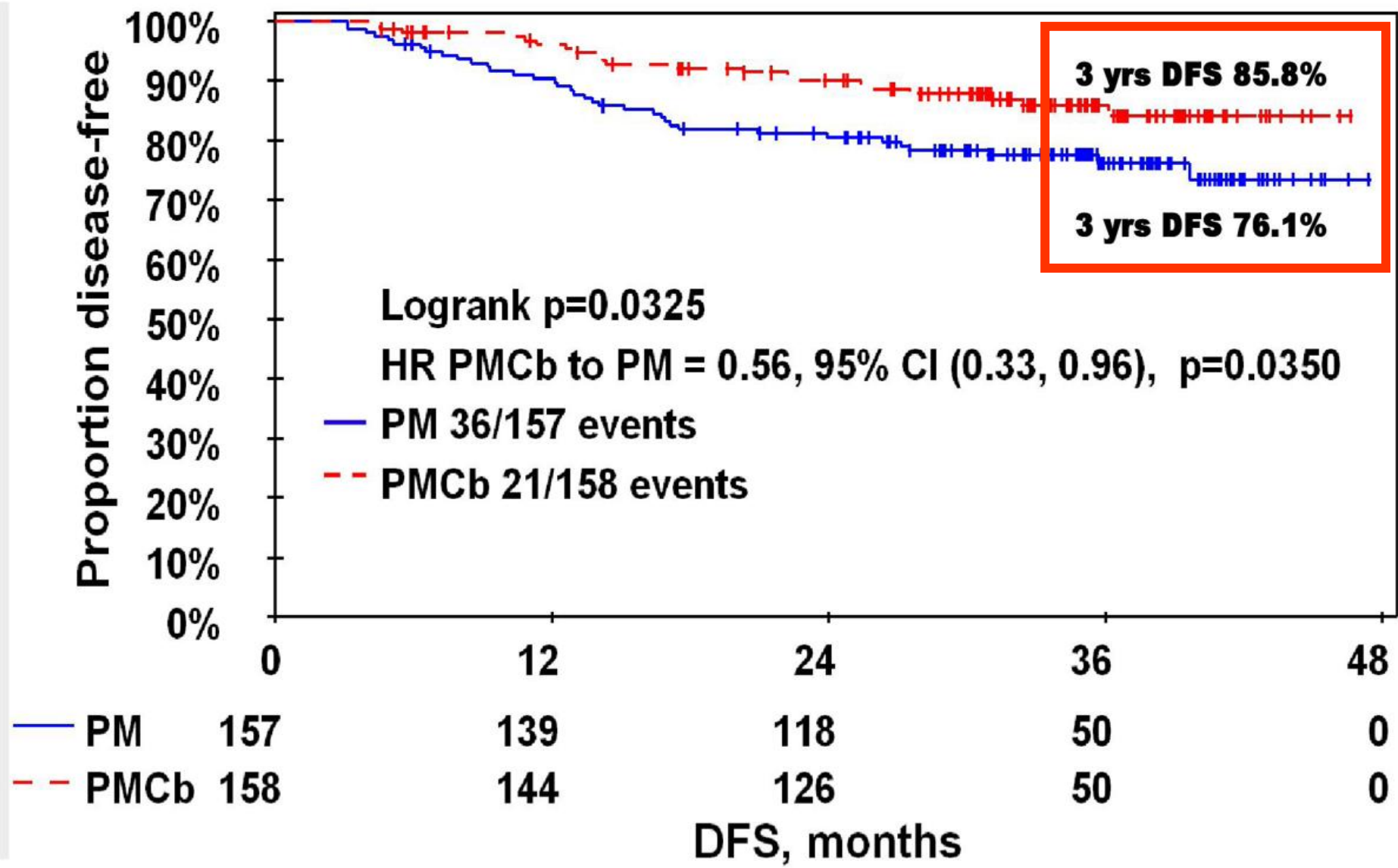


von Minckwitz et al. Lancet Oncology, May 2014





DFS: Effect of Carboplatin in TNBC



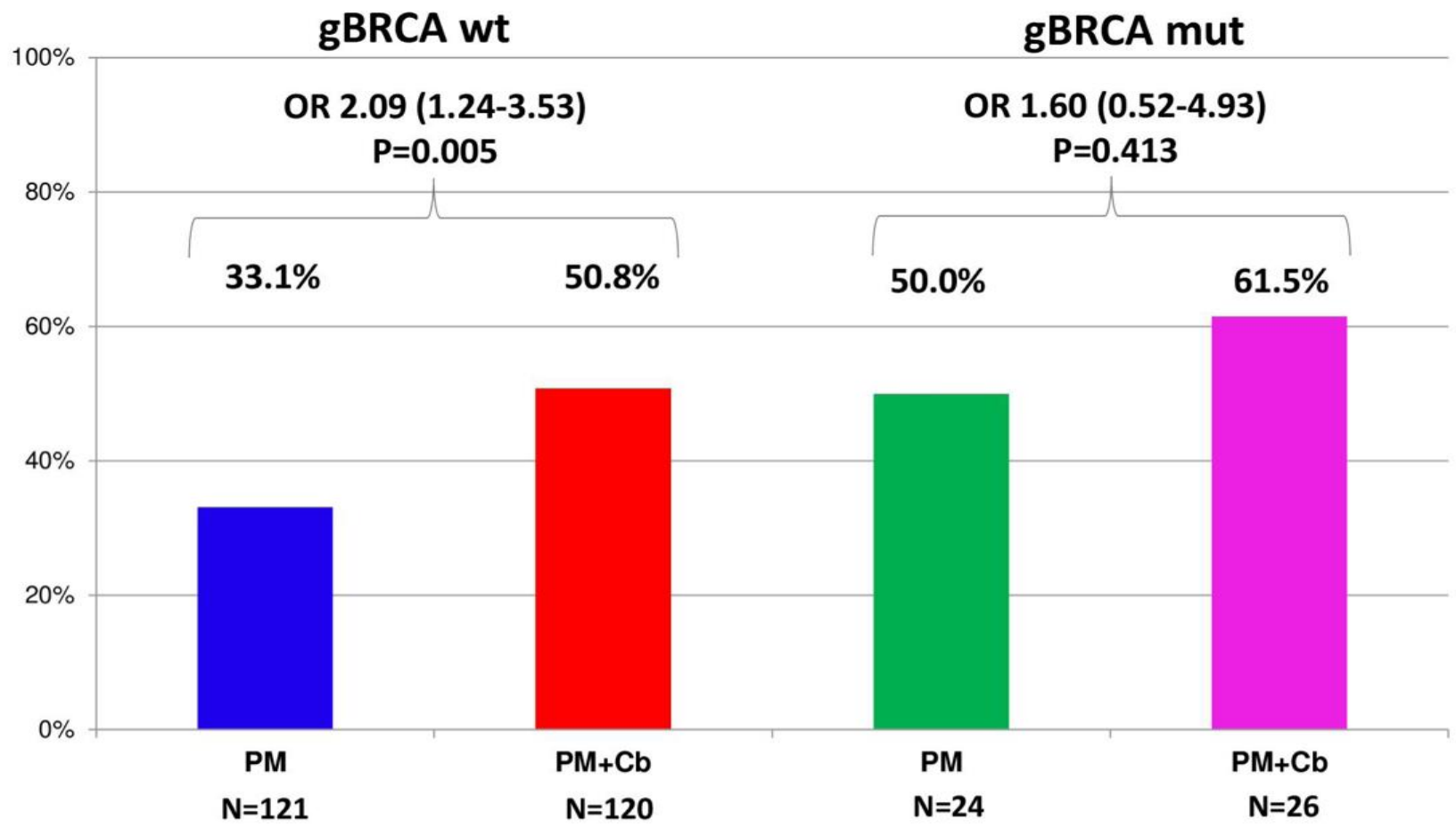


- Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olaparib mit einer Standardtherapie wie EC→Pw ist unbekannt.
- Es besteht eine hohe Korrelation zwischen Tumor und Keimbahn *BRCA 1 / 2* Mutationen.
- 67% der TNBC Patienten haben einen hohen HRD Score und 30% haben eine *tBRCA* Mutation.
- Etwa 5% der *tBRCA* Patienten haben einen niedrigen HRD Score.
- *gBRCA2* Patienten sind bei Diagnose älter und haben eher einen HR+ Tumor.



pCR Rates by gBRCA Status and Carboplatin in TNBC

ypT0 ypN0



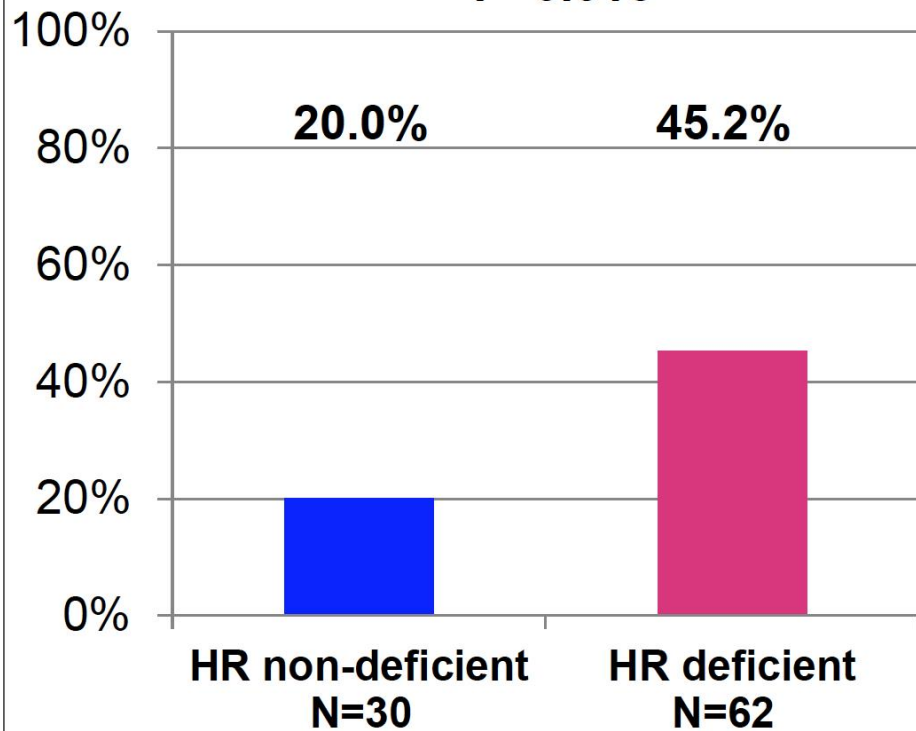
von Minckwitz G et al., ASCO 2014, updated data; E. Hahnen in prep.



pCR Rates by Treatment Arms (ypT0/is ypN0)

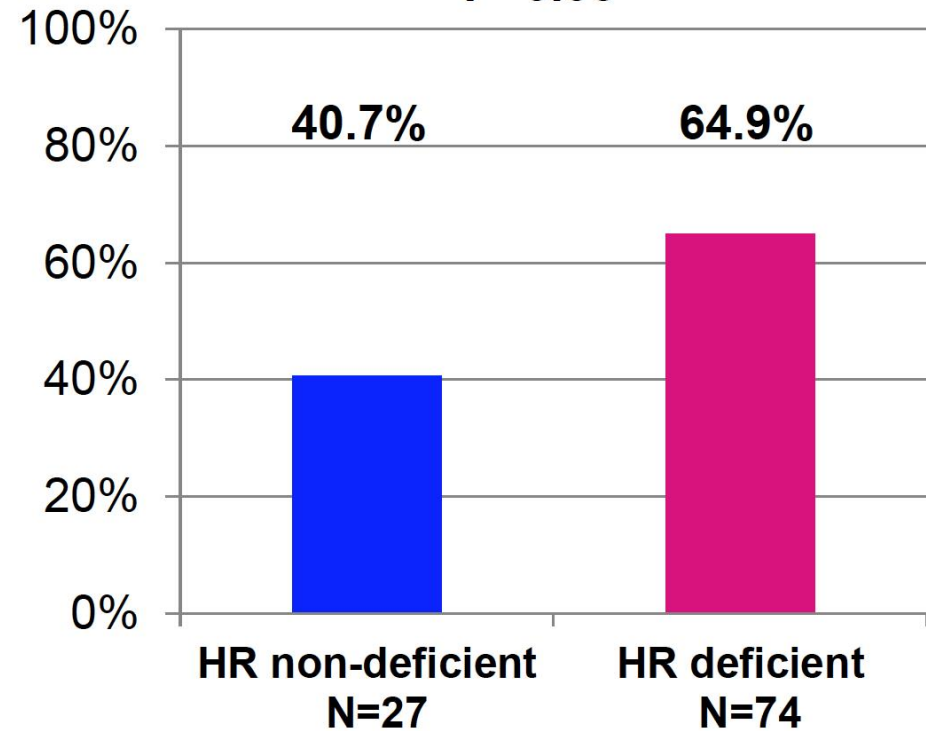
PM

OR 3.29 (1.18-9.18)
P=0.016



PMCb

OR 2.68 (1.09 – 6.63)
P=0.03



Test for interaction p=0.769



- Daten aus der metastasierten Situation sind „grob“ bekannt.

News Release



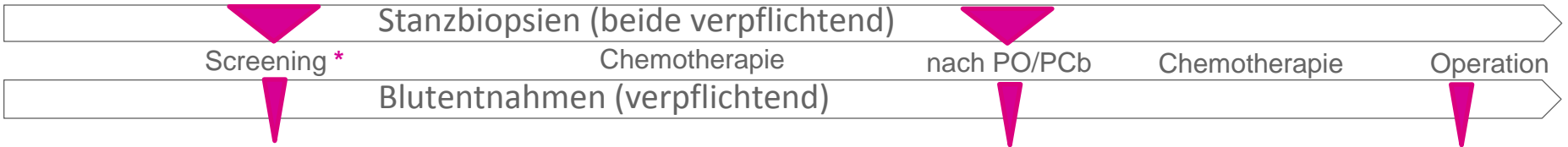
LYNPARZA MEETS PRIMARY ENDPOINT IN PHASE III TRIAL IN BRCA-MUTATED METASTATIC BREAST CANCER

Lynparza provided a statistically-significant improvement in progression-free survival compared to chemotherapy

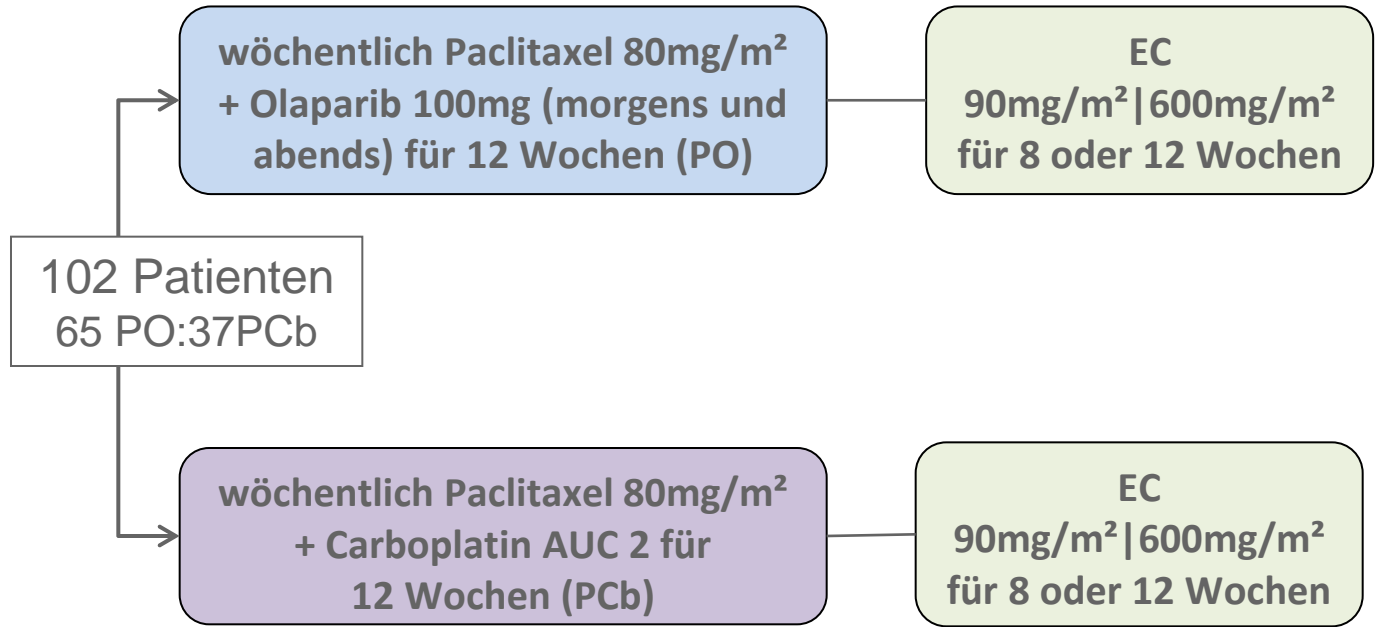
- *First positive randomised trial to evaluate the efficacy and safety of a PARP inhibitor beyond ovarian cancer*

17 February 2017

AstraZeneca today announced positive results from its Phase III OLYMPIAD trial comparing *Lynparza* (olaparib) tablets (300mg twice daily) to physician's choice of a standard of care chemotherapy in the treatment of patients with HER2-negative metastatic breast cancer harbouring germline BRCA1 or BRCA2 mutations. Patients treated with *Lynparza* showed a statistically significant and clinically meaningful improvement in progression free survival.



Homologer rekombinanter Mangel (HRD) HER2-



Operation + pCR Rate

Stratifikation:
Hormone Rezeptor Status (HR+ vs HR-)
Alter, (<40 Jahre vs. ≥40 Jahre)

*In der initialen Stanzbiopsie werden folgende Tumoreigenschaften zentral bestimmt:
- HER2neg/HR+
- Ki67
- **tBRCA**
- HRD high



- Bestimmung der Rate pathologischer Komplettremissionen (pCR= ypT0/is ypN0) nach neoadjuvanter Behandlung mit Olaparib und Paclitaxel gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid (PO→EC) bei Patienten mit primärem Brustkrebs- und HRDefizienten Patienten
- Definiert als *tBRCA1/2* mutiert oder mit einem hohen HRD score oder bei bekannter *BRCA* Keimbahnmutation



- Bestimmung der pCR Raten (ypT0/is, ypN0) in den stratifizierten Subgruppen
- Raten von ypT0 ypN0; ypT0 ypN0/+; ypT0/is ypN0/+; ypT (jede) ypN0) mit PO→EC und Vergleich mit PCb→EC
- Bestimmung der pCR Rate bei HRD high mit und ohne tBRCA Mutation
- Bestimmung der Ansprechrate des Brusttumors und der axillären Lymphknoten anhand körperlicher Untersuchung und bildgebender Verfahren
- Rate der brusterhaltenden Therapie
- Toxizität und Compliance

- TNBC oder HR+ und Her2neg
- Histologisch durch Stanzbiopsie gesichertes, unilaterales oder bilaterales primäres Mammakarzinom der Brust.
- tBRCA/gBRCA 1 / 2 pos und/oder HRD pos
- Patienten müssen folgendes Erkrankungsstadium aufweisen.
 - cT2 - cT4a-d oder
 - cT1c und cN+ or cT1c und pN_{SLN}+ oder
 - cT1c und ER-neg und PR-neg oder
 - cT1c und Ki67>20%
- zentral bestätigt: triple negativ oder HRpos/Her2-
- Komplettes Staging innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung
- Normales EKG und LVEF
- Unauffällige Hämatologie und Leberbefunde

Zentrale Pathologie bei unbekanntem HRD und gBRCA → Myriad Ergebnis muss abgewartet werden

- vorhandener ER/PR und HER2-Status durch lokale Pathologie an diagnostischer Stanze

1 – 2 Wochen/
Bis zu 3 Wochen

1. Patientin gibt Einwilligung zur GeparOLA Studie

2. Registrierung der Pat. in MedCODES
→ vorläufige Pat.ID

____P

3. Versand diagn. Stanze (FFPE-Block) & Histologiebefund (geschwärzt!) an zentrale Pathologie
(Versand in vorbereitetem Umschlag an: Zentralpathologie GeparOLA, Charité Berlin, z. Hd. Prof. Denkert)

Bitte beachten: Wurde bei Ihrer Patientin bereits eine BRCA-Mutation nachgewiesen, dokumentieren sie dies in MedCodes. In diesem Fall ist eine Randomisierung möglich, bevor das zentrale HRD-Ergebnis (Dauer bis zu 3 Wochen) vorliegt.

4. nach zentraler Befundung und vollständiger Baselinedokumentation: Randomisierung durch GBG

→ endgültige Pat.ID

____R

5. Bestellung der gestellten Medikation

→ Lieferzeit: ca. 3 -4 Tage

Therapiestart



Warum diese Zeitspanne?

**Charité Testung Rezeptorstatus 2 bis 10 Tage:
ggf. Nachfärbungen dauern länger**

Zentrale Pathologie Charité 2- 10 Tage

**Myriad Testung bis zu 14 Tage:
positive Ergebnisse gehen schneller**

Myriad bis zu 14 Tage

For patient screening purposes, it is imperative that the HRD test yields results as quickly as possible. Therefore, if any component of the test yields a positive result, the test may report without completing the full test. If either component of the test yields a negative result, then testing continues until we know for sure the patient is negative.

myChoice HRD CDx Status	Genomic Instability Status	Tumor BRCA1/BRCA2 Mutation Status
Positive	Negative	Positive
Positive	Positive	Negative
Positive	Inconclusive/Incomplete	Positive
Positive	Positive	Inconclusive/Incomplete



Was kann ich tun, um den Vorlauf zu verkürzen?

Zeitspanne zwischen initialer Diagnose und Versendung des Blocks:

- Arzt/Ärztin erfährt von möglicher Patientin erst im Tumorboard (initiale Diagnose liegt bereits > 7 Tage zurück)
- Patientin benötigt ein Wochenende, um sich eine mögliche Teilnahme zu überlegen.

▪ **Versand des Blocks**

BISHER:

Block wird beim Pathologen angefordert und über die Klinikpost (Umlaufzeiten!) verschickt, Postweg kann bis zu 5 Tage in Anspruch nehmen

NEU:

Block wird direkt mit Kurier (z.B.: Prepaid 5 bis 13 Euro) zur Lieferadresse der Charité geschickt. Nehmen Sie dazu Ihren üblichen Kurier, Erstattung von GBG zum Studienende möglich. <https://www.dhl.de/de/privatkunden/pakete-versenden/deutschlandweit-versenden/express-easy.html>

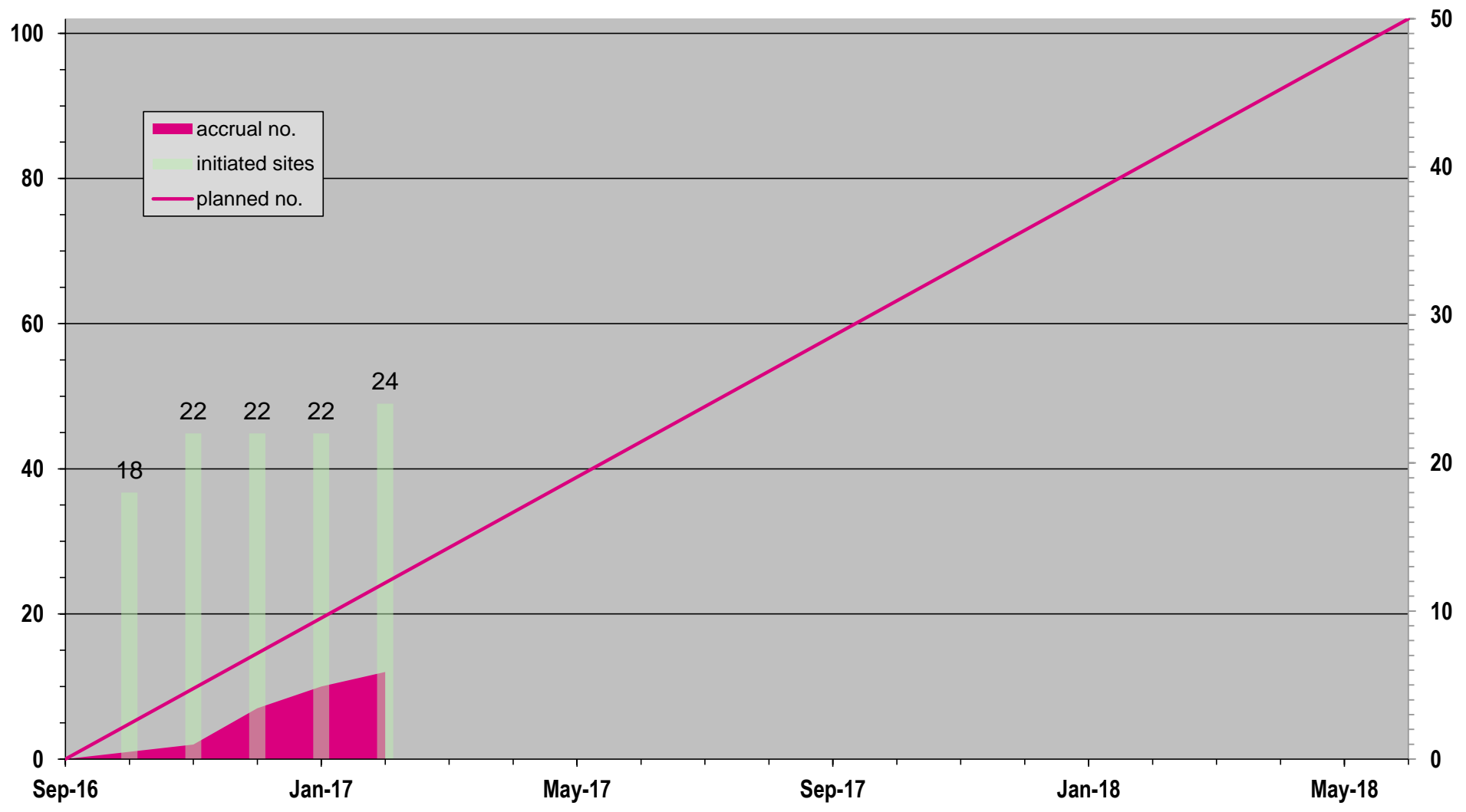
▪ **Lokale Diagnostik**

WIE BISHER:

Warten Sie bitte das Staging nicht ab, Schnelltests auf ER/PgR Her2 genügen um den Block zur Charité zu schicken (siehe beigelegte Folie 7 aus dem Iniskript).



GeparOLA – Rekrutierung am 01.02.2017 n = 12



14 rekrutierende Zentren, 56 Patienten im Screening

9 Zentren haben bereits 14 Patienten dosiert

Die erste Patientin durchläuft gerade die 9te Behandlungswoche

In dieser frühen Phase ist bisher nur eine Patientin unter EC hospitalisiert (SAEs
Pantozytopenie, febrilere Neutropenie)



GeparOLA - Statusreport

Donnerstag, 16. Februar 2017

17:15:37



Aktiviert Zentren

Randomisierte Patienten

PCb→EC Pat.

PO→EC Pat.

Klinik Nr.	Zentrum	Ort	PI	Anzahl Pat.	PCb→EC	PO→EC	Letzte Pat.
391	Universitätsklinikum Erlangen	Erlangen	Prof. Dr.	Fasching	2	2	25.11.2016
367	Johanniter-Krankenhaus Genthin-Stendal	Stendal	Dr. med.	Stefek	2	2	11.01.2017
411	Marienhospital Witten	Witten	Dr.	Hackmann	2	1	22.11.2016
616	Onkologisch Hämatologische Schwerpunktpraxis	Bremen	Dr. med.	Doering	2	2	20.12.2016
351	Praxisklinik	Berlin	Dr.	Klare	2	2	07.02.2017
329	Elisabeth Krankenhaus	Kassel	Dr.	Schmatloch	1	1	09.02.2017
54	Klinikum Südstadt	Rostock	Prof. Dr. med.	Reimer	1	1	08.11.2016
289	SRH Wald-Klinikum Gera GmbH	Gera	Dr.	Zahm	1	1	18.11.2016
636	Klinikum Memmingen	Memmingen		Bechtner	1	1	02.11.2016



Interim Safety Analysen

- Es sind zwei Safety Interims Analysen geplant:
- Nach 15 Patienten (erste Interims) und nach 30 Patienten (zweite), die 2 Behandlungszyklen abgeschlossen haben (6 Infusionen von Paclitaxel und 6 Wochen mit Olaparib zweimal täglich oder 6 Infusionen von Paclitaxel und 6 Infusionen Carboplatin);
- **Der Schwerpunkt der Sicherheitsanalyse wird auf den hämatologischen Toxizitäten und Behandlungs-Compliance sein (dauerhaftes Absetzen der Medikation, Reduktionen, Verschiebungen).**



- First Patient in: QII 2016
- Last Patient in (estimated) QIII 2018
- EC and BfArm Votum(Germany) May (July) 2016
- Webex Initiierungen Mid July
- Ethikeinreichung Nachrücker Dez 2016
- Last Patient Out (clinical follow up): QII 2018
- Über GFU/Selbstauskunft werden danach weiter Daten eingetragen
- Zentrenanzahl 35
- Patientenanzahl 102

SITE Feasibility rekrutierende Zentren aus OLYMPIA



**Projektmanagement / Randomisierung /
Monitoring / SAE-Meldungen**

**GBG Forschungs GmbH
Martin-Behaim-Straße 12, 63263 Neu-Isenburg
Tel.: 06102 / 7480-0
Fax: 06102 / 7480-440**

**Leiter der klinischen Prüfung
Prof Dr. med. Peter Fasching, UK Erlangen**

**Sponsor
Prof. Dr. Sibylle Loibl, GBG Forschungs GmbH**

**Projektmanagement:
Dr. Ioannis Gkantiragas, Thomas Kramer
geparola@gbg.de**

**Translationale Forschung:
trafo@gbg.de**

HERZLICHEN
DANK!

Allen Zentren
Allen Patienten

