

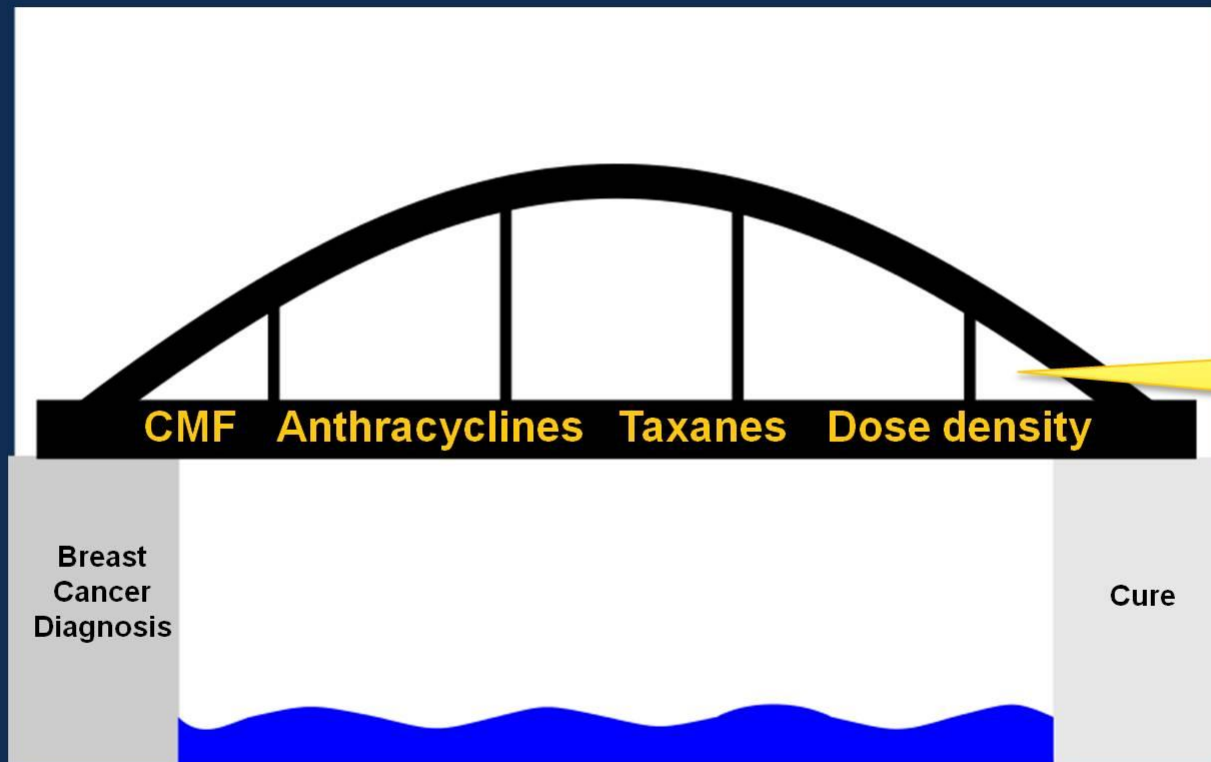
GAIN-2 - GBG 68

Dosisdichte Therapie in der adjuvanten und neoadjuvanten Indikation –der Hybrid GAIN-2

- Eine gemeinsame Studie der AGO-B und der GBG -
EudraCT-Nr.: 2011-005214-11

Prof. Dr. Volker Möbus
Klinikum Frankfurt Höchst

The bridge to a cure



The questions of today

PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '16**

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Tiffany A. Traina, MD

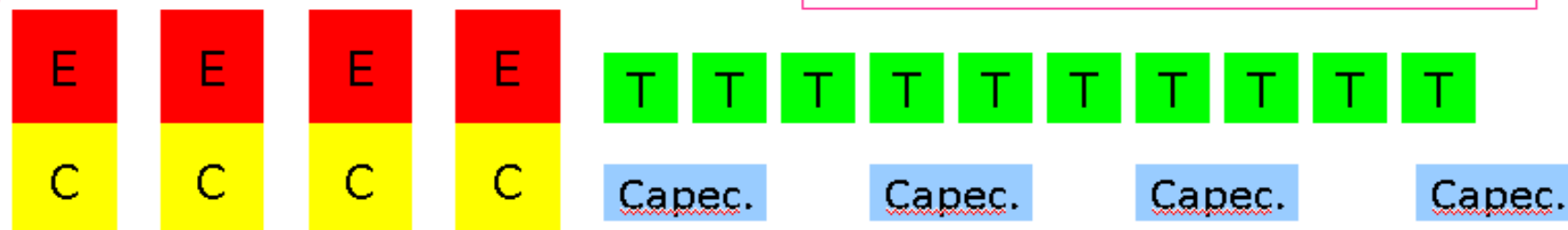
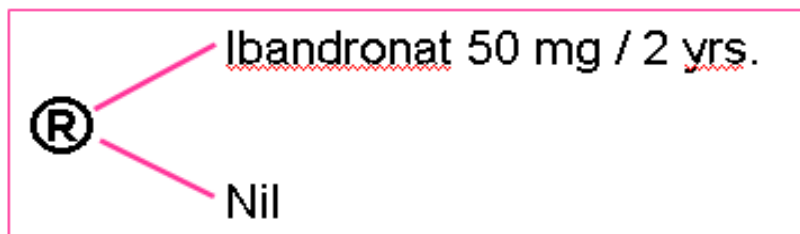
(Intensivierte) dosisdichte Chemotherapie -was wissen wir-

- signifikant besseres DFS und OS bei Hochrisikopatientinnen
- therapiebedingte Mortalität identisch oder geringer als unter konventioneller Chemotherapie
- sekundäre Incidenz von MDS/AML identisch zu konventioneller Chemotherapie
- gibt es das „beste“ dosisdichte Regime?

GAIN-study



Ⓡ + Pegfilgrastim q2w
+ Epoetin (Darbepoetin- α /Epoetin- β)

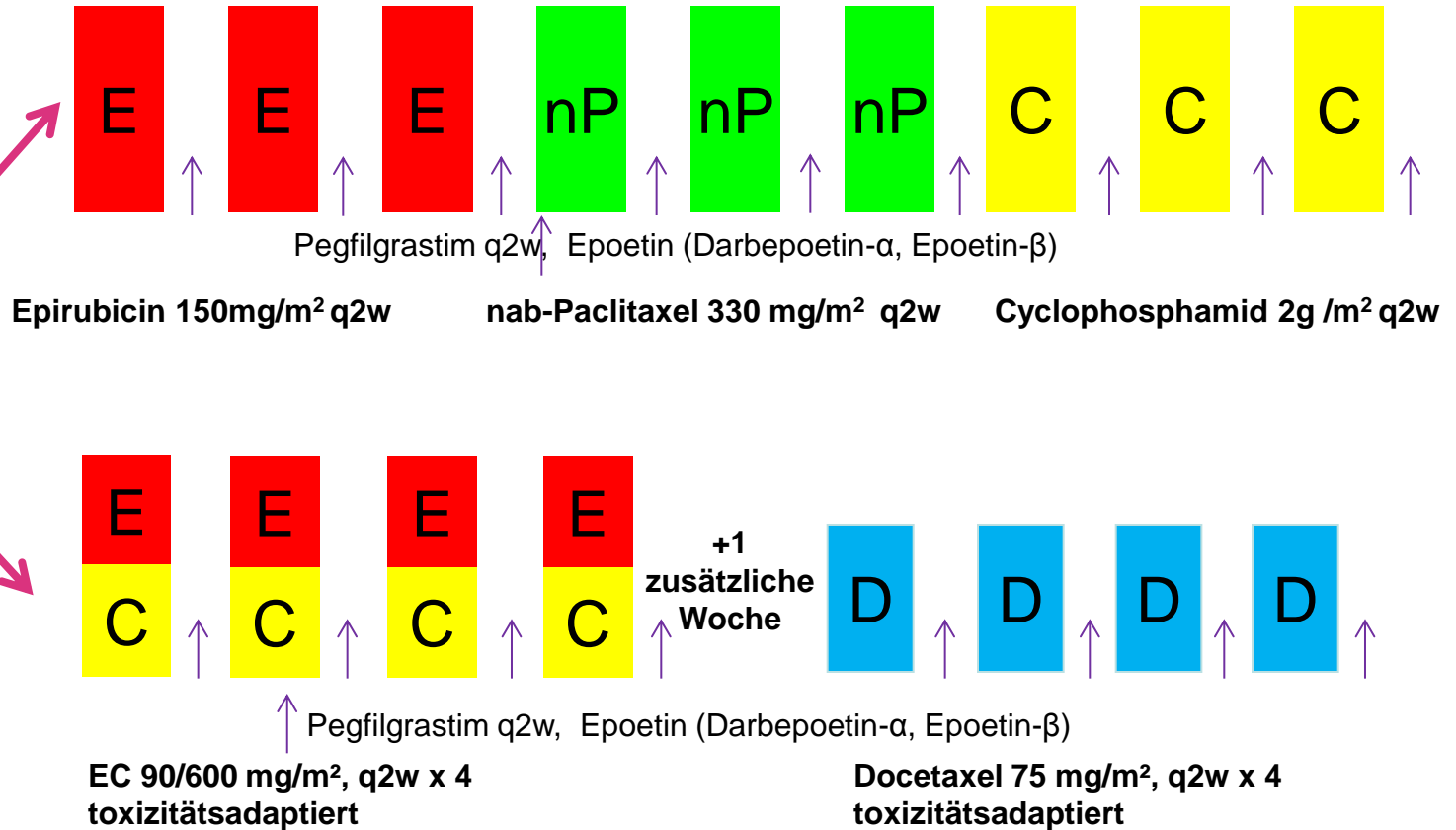


E=112.5 mg/m², C = 600 mg/m², T = 67.5 mg/m², Capec= 2000 mg/m² d1-14

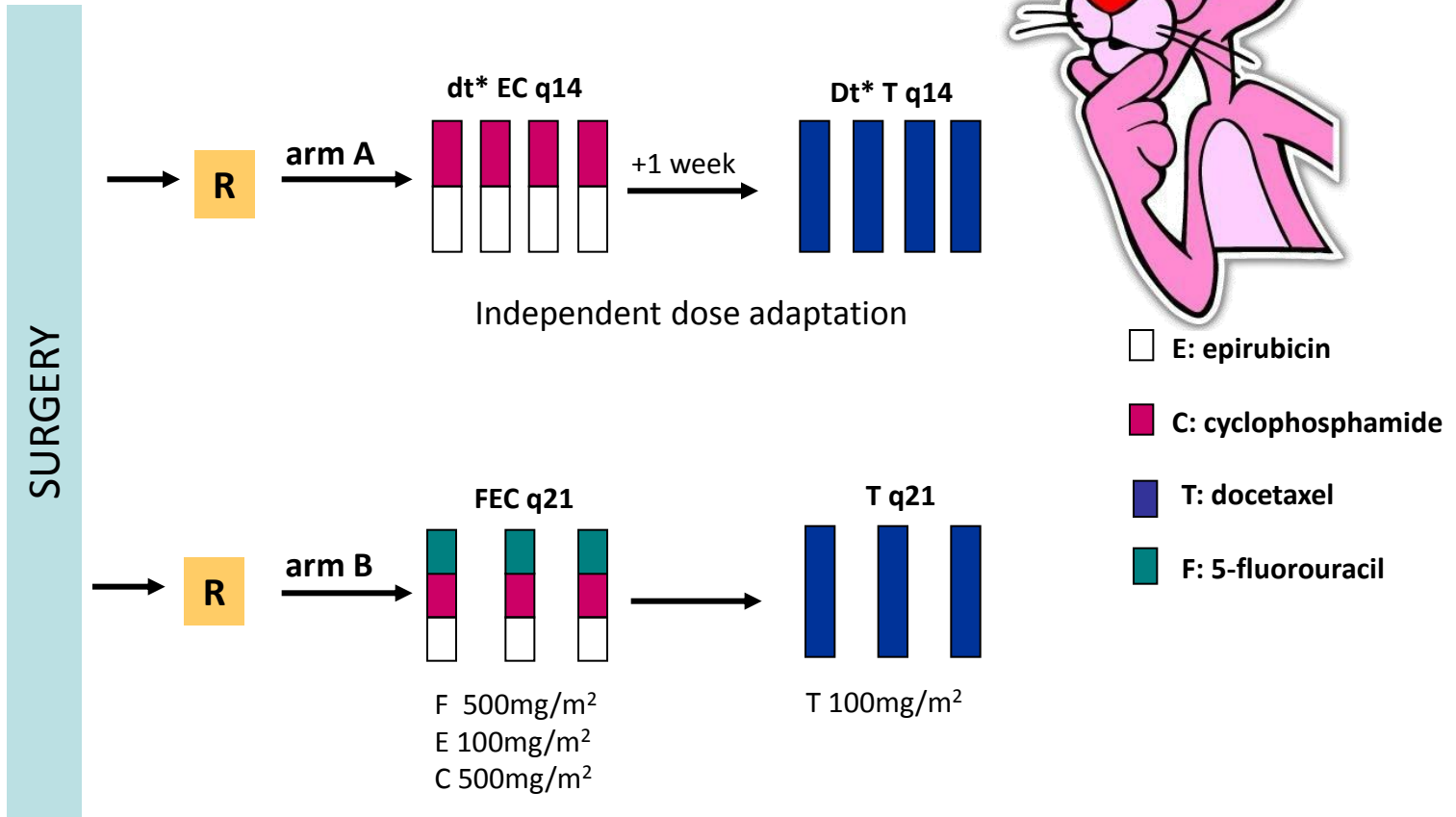
+ Pegfilgrastim q2w
+ Epoetin (Darbepoetin- α /Epoetin- β)

Studiendesign

R
N=2886



Study Design



*Control of WBC, neutrophils and platelets counts on day 1, 8, and 11/12 is done during each course

Dose levels for tddEC-D

Epirubicin + Cyclophosphamide

Dose level	Epirubicin mg/m ²	Cyclophosphamide mg/m ²	Mesna
Step-3	38	450	
Step-2	60	600	
Step-1	75	600	
Step 1 (starting dose)	90	600	
Step 2	105	900	
Step 3	120	1200	240 x 3†

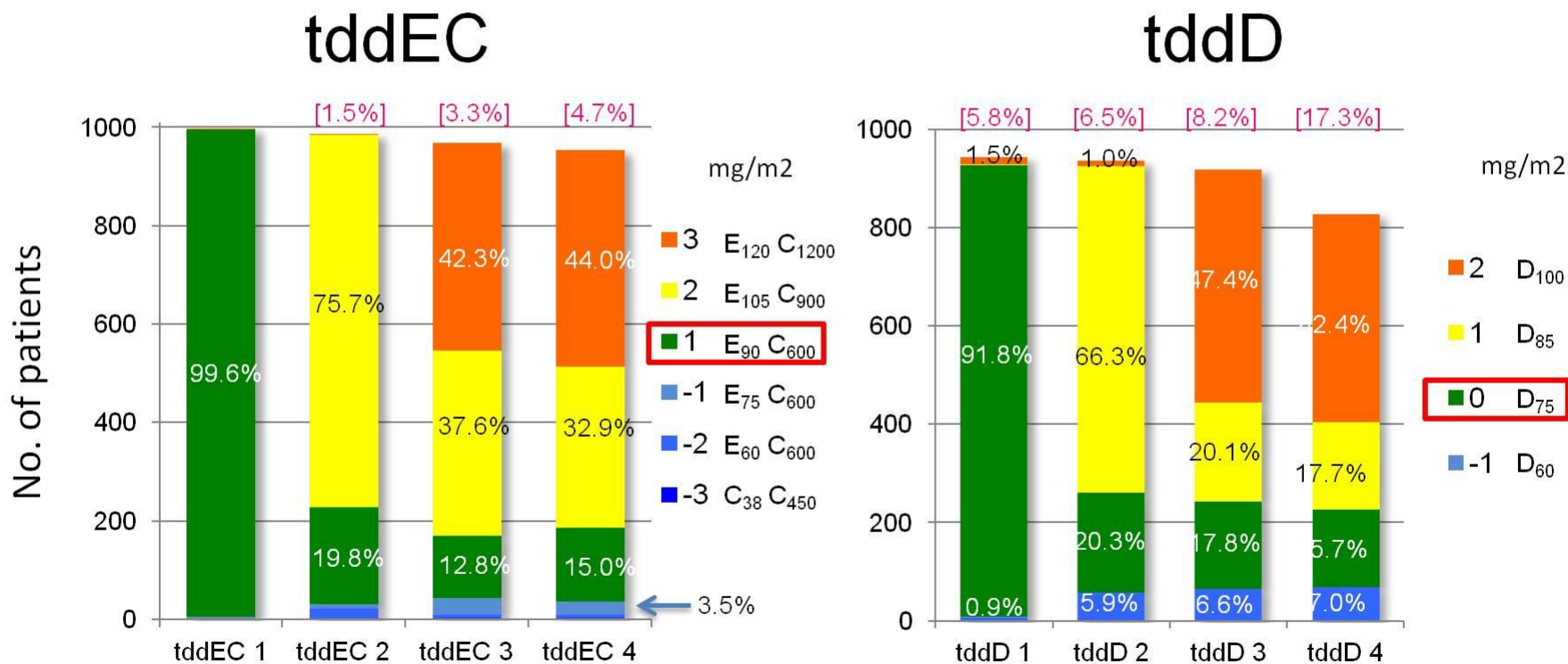
† hours 0, 4, 8 if administered intravenously, hours 0, 2, 6 if administered orally

Docetaxel

Dose level	mg/m ²
Step -1	60
Step 0 (starting dose)	75
Step 1	85
Step 2	100

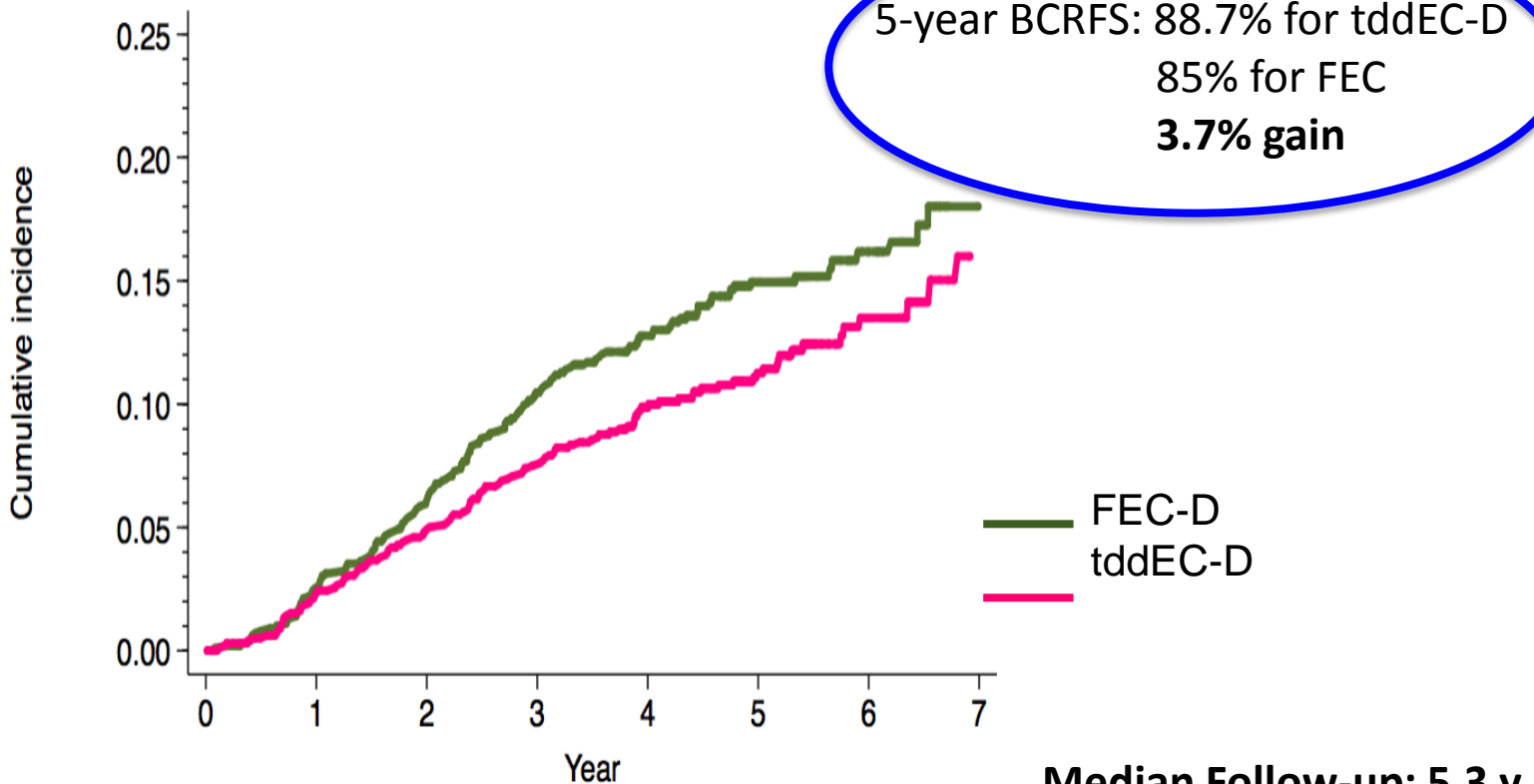
- EC and docetaxel were both given with G-CSF support (day 4-11+)
- The following courses were mainly dosed based on hematological-leukocyte values after a week, 1.5 week and at time of the next course

Administered Doses in tddEC-D



1 patient received 3 tddEC. 2 patients received 5 tddEC and 3 tddD.

Primary endpoint: Breast cancer relapse free survival (BCRFS) (Loco-regional recurrence, distant recurrence or death due to breast cancer)

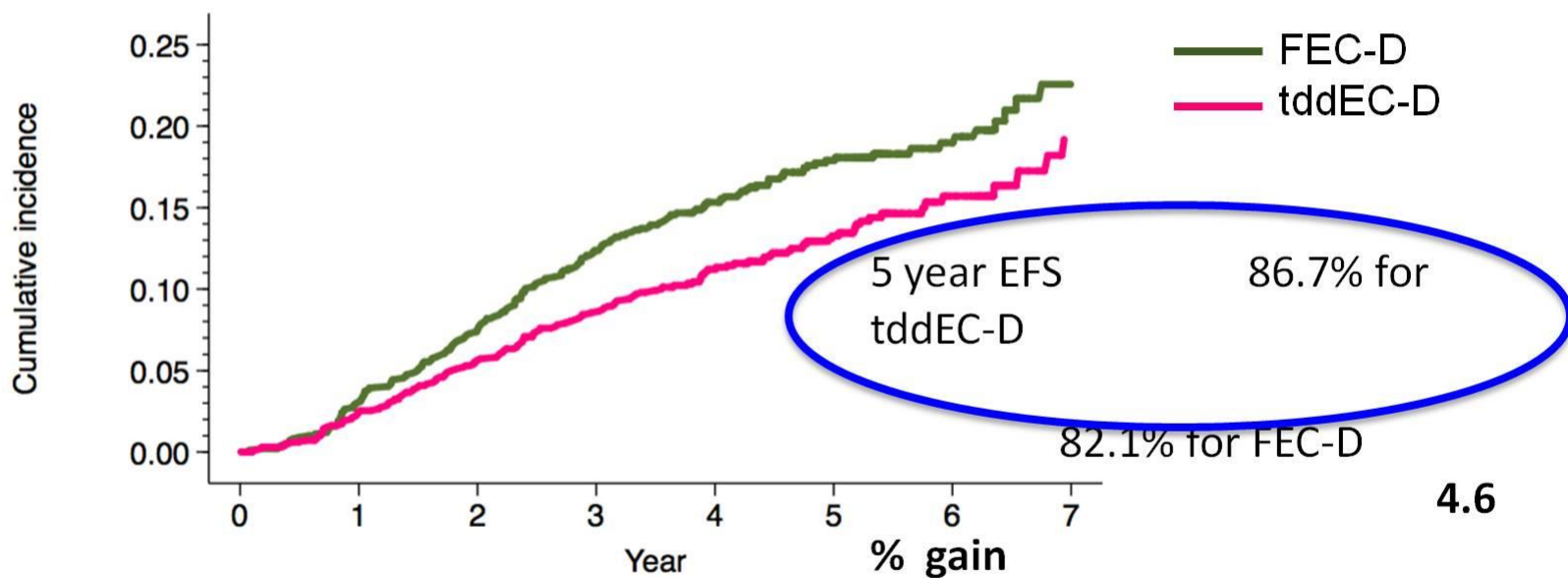


At risk	0	1	2	3	4	5	6	7
FEC-D	1002	962	918	861	774	500	225	89
tddEC-D	1001	957	916	877	788	523	223	84

HR: 0.79 (95%CI: 0.61-1.01), log-rank p= 0.062

Secondary endpoint: Event-free survival

(Breast cancer relapse, any death, other malignancies, and contralateral breast cancer)



4.6

At risk	0	1	2	3	4	5	6	7
FEC-D	1002	960	910	850	759	486	218	87
tddEC-D	1001	957	912	870	781	514	219	82

HR: 0.79 (95%CI: 0.63-0.99) log-rank p= 0.042

Original Investigation

November 8, 2016

Effect of Tailored Dose-Dense Chemotherapy vs Standard 3-Weekly Adjuvant Chemotherapy on Recurrence-Free Survival Among Women With High-Risk Early Breast Cancer

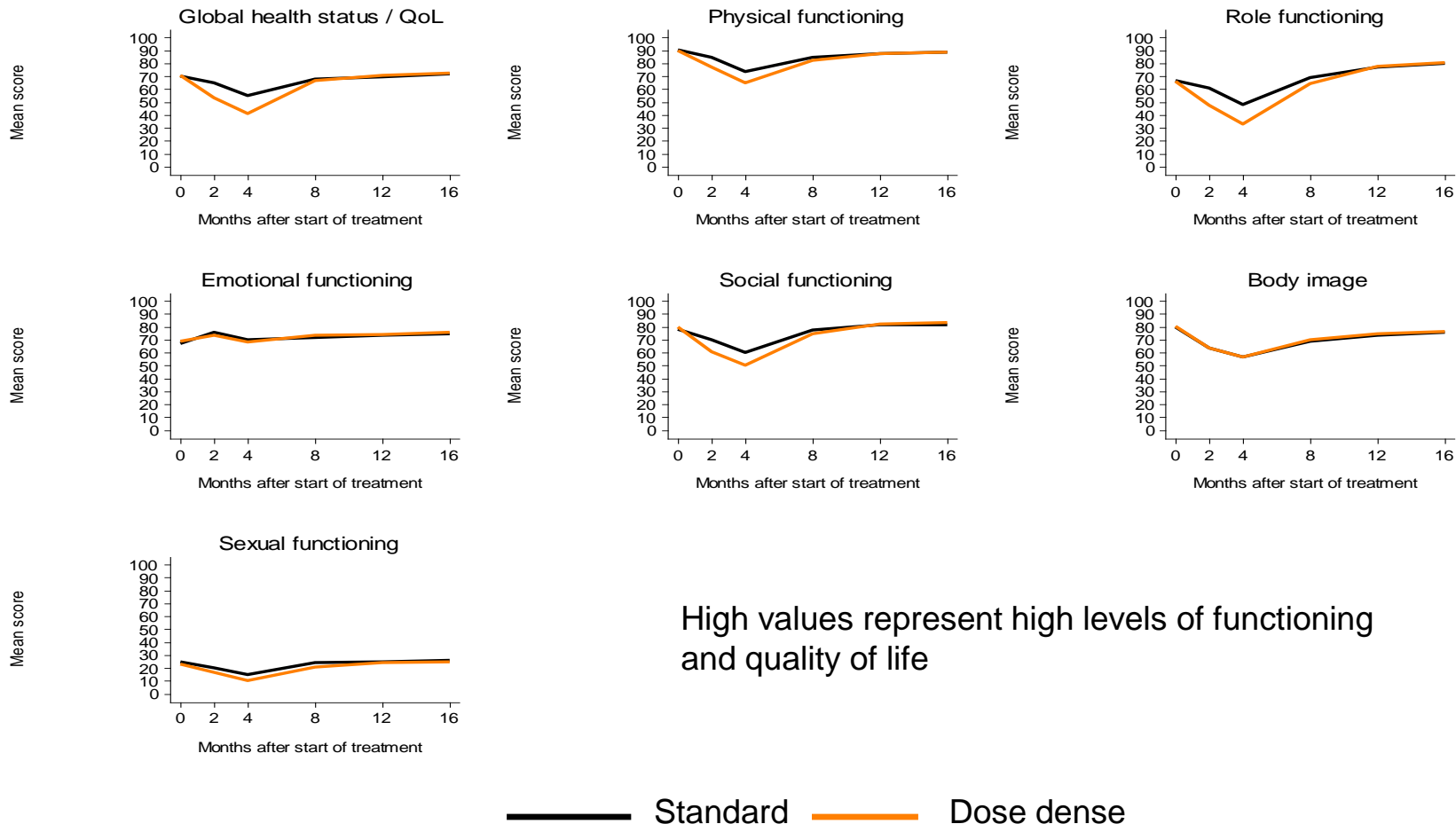
A Randomized Clinical Trial

Theodoros Foukakis, MD¹; Gunter von Minckwitz, MD²; Nils-Olof Bengtsson, MD³; [et al](#)

» [Author Affiliations](#)

JAMA. 2016;316(18):1888-1896. doi:10.1001/jama.2016.15865

Swedish data: EORTC QLQ-C30 functional scales, QoL, body image and sexual functioning in the two randomization arms over time



Response rates to the questionnaires

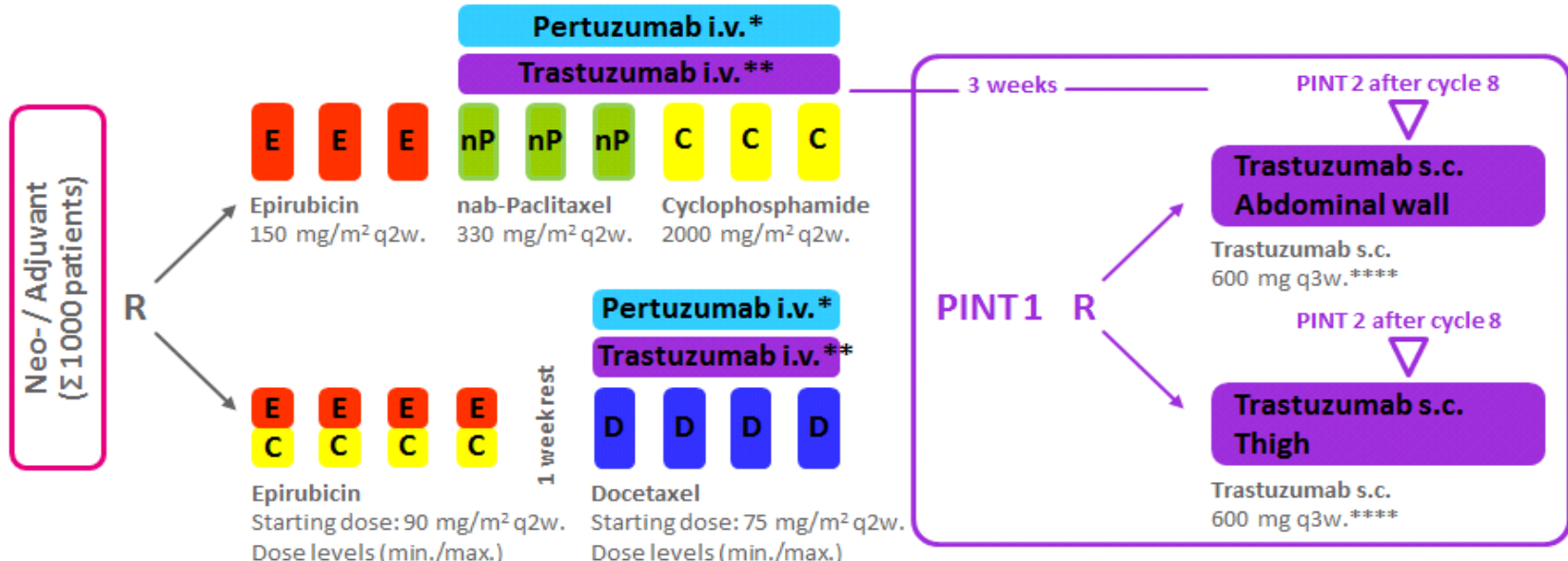
	Austria	Germany	Sweden
Assessment point	Response rate (%)	Response rate (%)	Response rate (%)
At baseline	78	70	93
2 months (During treatment)	55	61	87
4 months (End of treatment)	55	64	88
8 months (1 st Follow-up visit)	37	40	83
12 months (2 nd Follow-up visit)	35	38	76
18 months (3 rd Follow-up visit)	34	35	74



GAIN-2 - Studiendesign

N=2886

N=220***



Epirubicin
Starting dose: 90 mg/m² q2w.
Dose levels (min./max.)
- Level -3: 38 mg/m² q2w.
- Level +2: 120 mg/m² q2w.

Cyclophosphamide
Starting dose: 600 mg/m² q2w.
Dose levels (min./max.)
- Level -3: 450 mg/m² q2w.
- Level +2: 1200 mg/m² q2w.

Docetaxel
Starting dose: 75 mg/m² q2w.
Dose levels (min./max.)
- Levels -1: 60 mg/m² q2w.
- Levels +2: 100 mg/m² q2w.

PINT Patients interview before randomisation (PINT1), and after 8 cycles trastuzumab s.c. (PINT2).

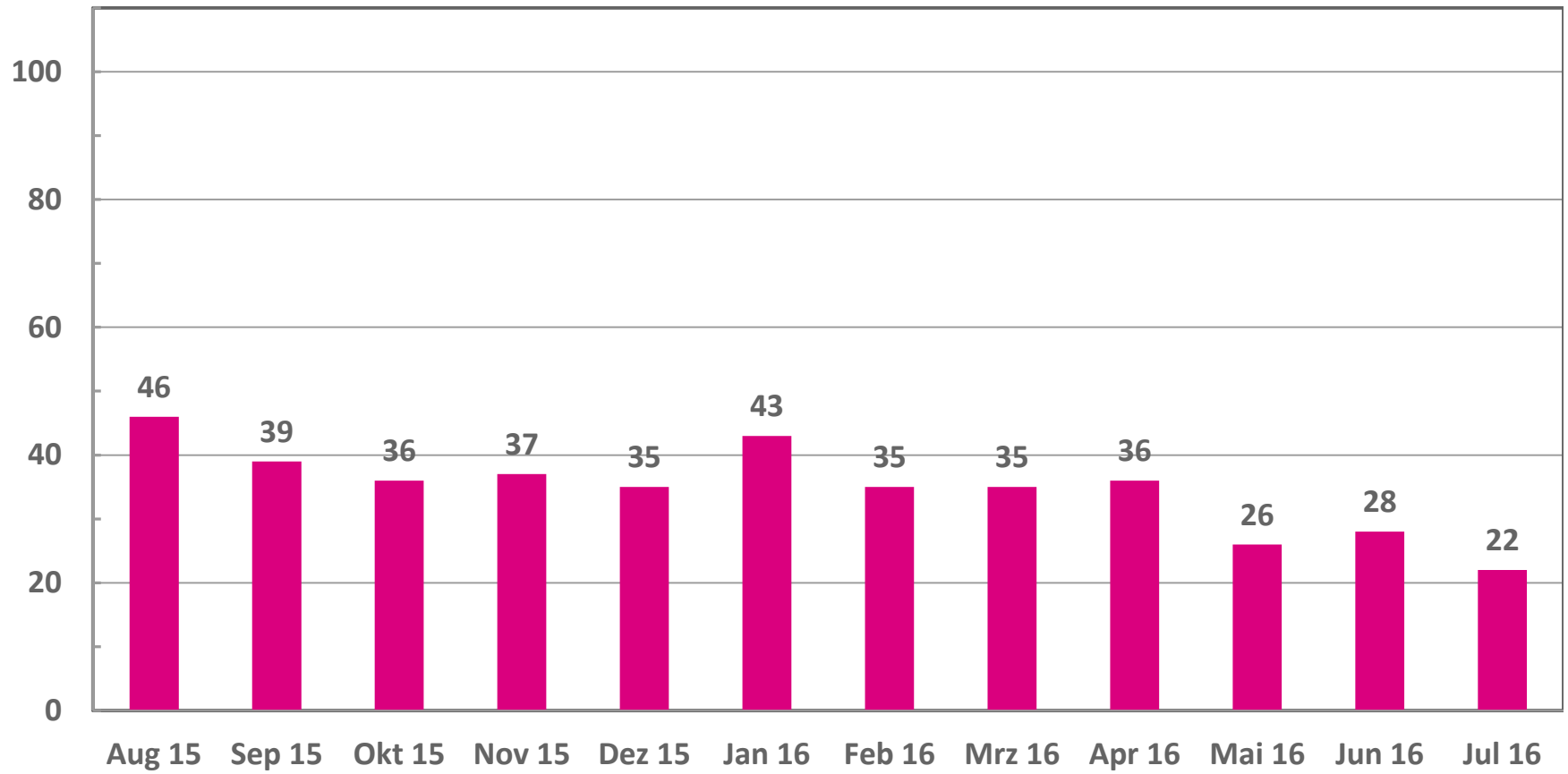
* **Pertuzumab i.v.** (if HER2 positive and neoadjuvant):
Starting dose 840 mg q3w, thereafter 420 mg q3w.

** **Trastuzumab i.v.** (if HER2 positive and neoadjuvant or adjuvant):
Starting dose 8 mg/kg BW q3w, thereafter 6 mg/kg BW q3w.

*** Thereof, 18 patients per arm will be randomised into the Pharmacokinetics sub-study.

**** Therapy duration trastuzumab i.v. and s.c. totally 1 year.

Monthly Recruitment



Subtype-specific General Systemic Strategies

AGO

**If chemotherapy is indicated due to tumor biology,
consider systemic treatment before surgery (neoadjuvant)**

++

HR+/HER2- and “low risk”:

- Endocrine therapy without chemotherapy

++

HR+/HER2- and “high risk”

- Conventionally dosed AT-based chemotherapy
- Dose dense & escalated in case of high tumor burden
- Followed by endocrine therapy

++

+

++

HER2+

- Trastuzumab plus
 - Sequential A/T-based regimen with concurrent T + H
 - Anthracycline-free, carboplatinum-containing regimen
 - Anthracycline-free, taxane regimen for low tumor burden
 - Dose dense & escalated in case of high tumor burden

++

++

+

+

+

TNBC

- Conventionally dosed AT-based chemotherapy
- Dose dense & escalated
- Neoadjuvant Platinum containing chemotherapy

++

+

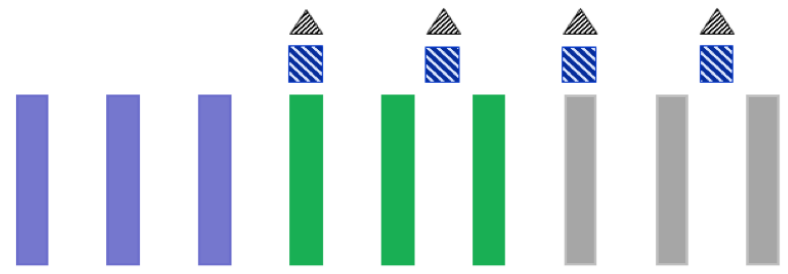
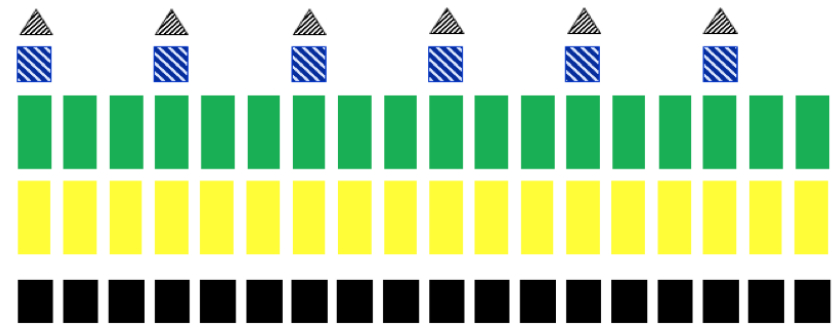
+

GeparOcto

N=950

Triple neg.
or
Her2-pos.
or
High risk
HR+/HER2-

R



Surgery

■ Paclitaxel 80 mg/m², q1w
or 225 mg/m² q2 w

■ NPLD 20 mg/ m², q1w
■ Epirubicin 150 mg/ m², q2w

■ **Triple-neg.:**
■ Carboplatin AUC 1.5, q1w
■ Cyclophosphamide 2 g/m², q2w

Her2-pos: ▲ Trastuzumab (8),6 mg/kg q3w (for 1y) ■ Pertuzumab (840), 420 mg absolute dose q3 w



- Öffnung der GAIN-2 Studie für **neoadjuvante Behandlung ab August 2016**
- Jetzt doppelte anti-HER2-Blockade mit Trastuzumab + Pertuzumab (neu, wg. neoadjuvanter Zulassung) bei HER2-positiven Patientinnen.
- **Brustultraschall alle 6 Wochen** in der neoadj. Behandlung
- Beibehaltung des primären Zielkriteriums, der Ein- / Ausschluss-kriterien und der Fallzahlberechnung.

Hochrisiko-Brustkrebs Patientinnen adjuvant und neoadjuvant

- Luminal A: HR+ und HER2 negativ und KI67 ≤ 20 und mindestens 4 befallene LK
Adjuvant: weniger als 4 befallene LK vorliegen, ist kein Einschluss möglich
Neoadjuvant: < cN2

- Luminal B: HR+ und HER2 negativ und KI67 >20 und mindestens 1 befallener LK
Neoadjuvant: Nachweis durch Core Biopsie

- HER2-positiver Tumor unabhängig vom Nodalstatus
- Triple-negativer Tumor unabhängig vom Nodalstatus
- **Alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind zu beachten. Diese finden Sie im Protokoll unter Kapitel 3.1 und 3.2**

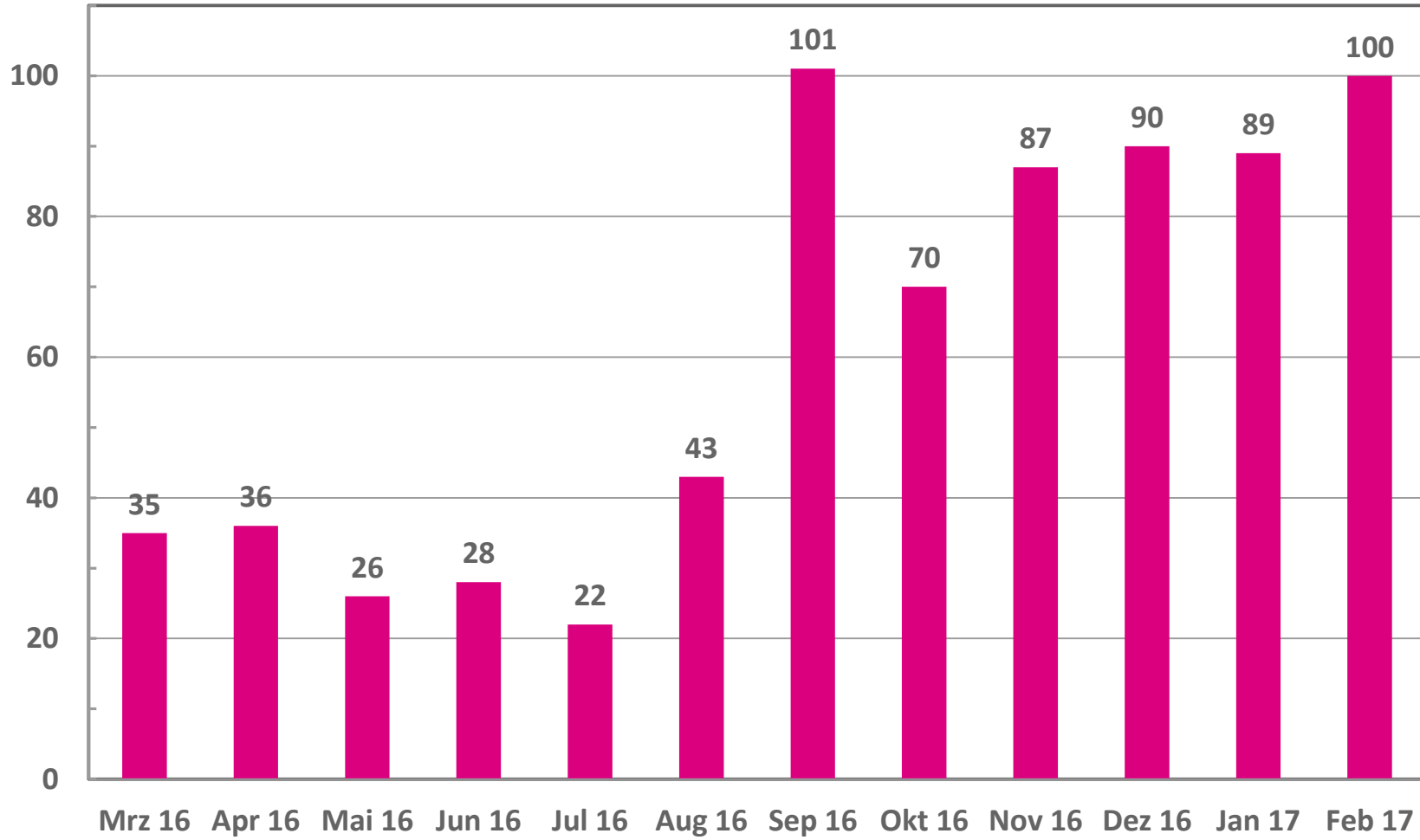


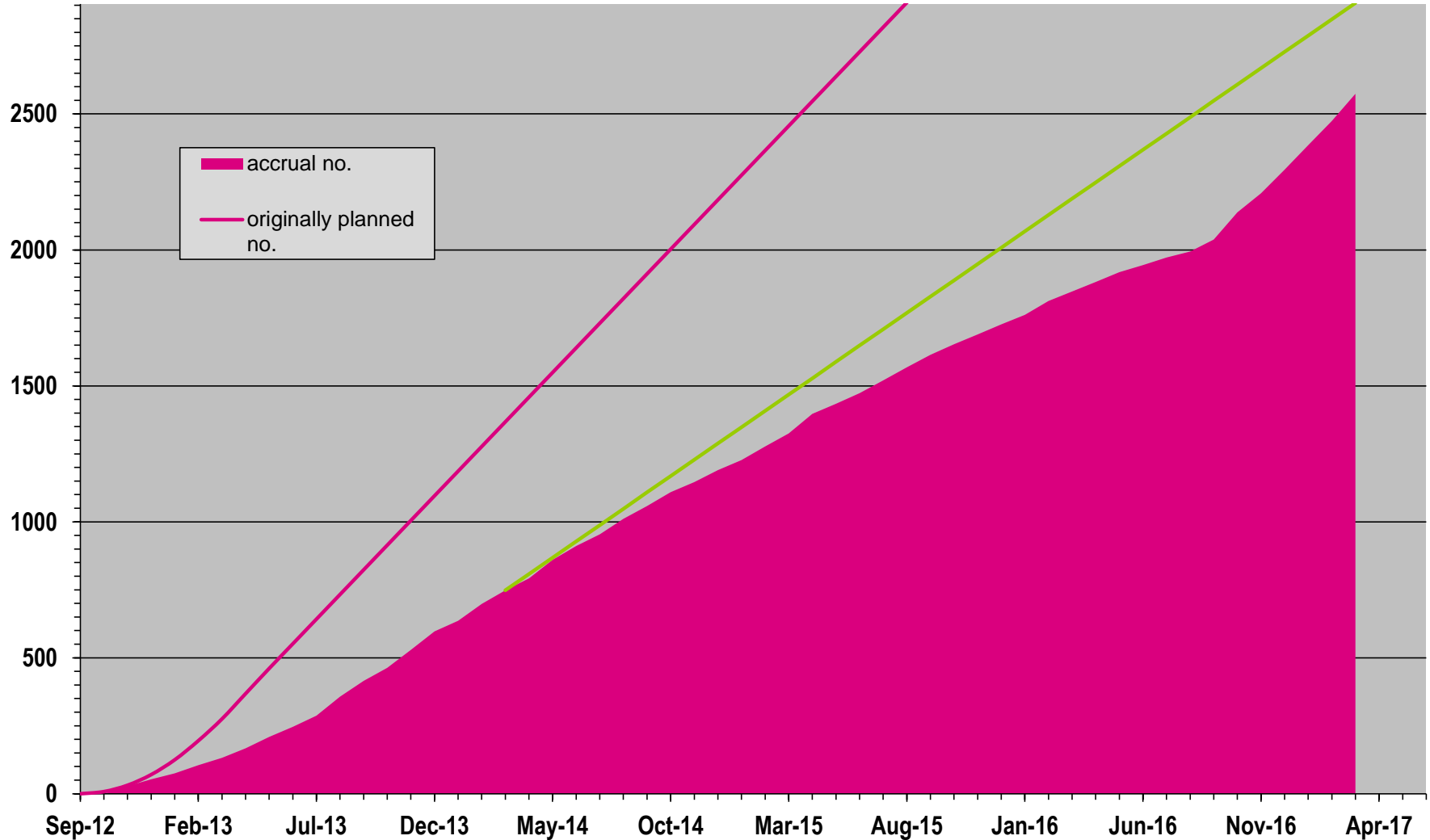
Vergleich des invasiv-krankheitsfreien Überlebens (IDFS) nach adjuvanter **oder neoadjuvanter** Chemotherapie mit EnPC oder dtEC-dtD

Sekundäre Zielkriterien

- Gesamtüberleben (OS),
- Fernmetastasen-freies Überleben (DDFS),
- lokoregionär-rückfallfreies Überleben (LRRFS),
- lokal-rückfallfreies Überleben (LRFS),
- regionär-rückfallfreies Überleben (RRFS)
- **Erfassung der pCR Rate nach neoadjuvanter Chemotherapie**
- Hirnmetast.-freien Überleb. (Subgruppe TNBC u. HER2-pos.)
- Sicherheit und Compliance zwischen den beiden Armen (einschließlich der Zeit des Ausheilens einer Neuropathie auf Grad 1).
- Bestimmung prognostischer und prädiktiver Faktoren wie SPARC, TIL's, uPA/PAI-1, OncotypeDX[®] und Korrelation mit dem Therapieerfolg

Monatliche Rekrutierung letzte 12 Monate

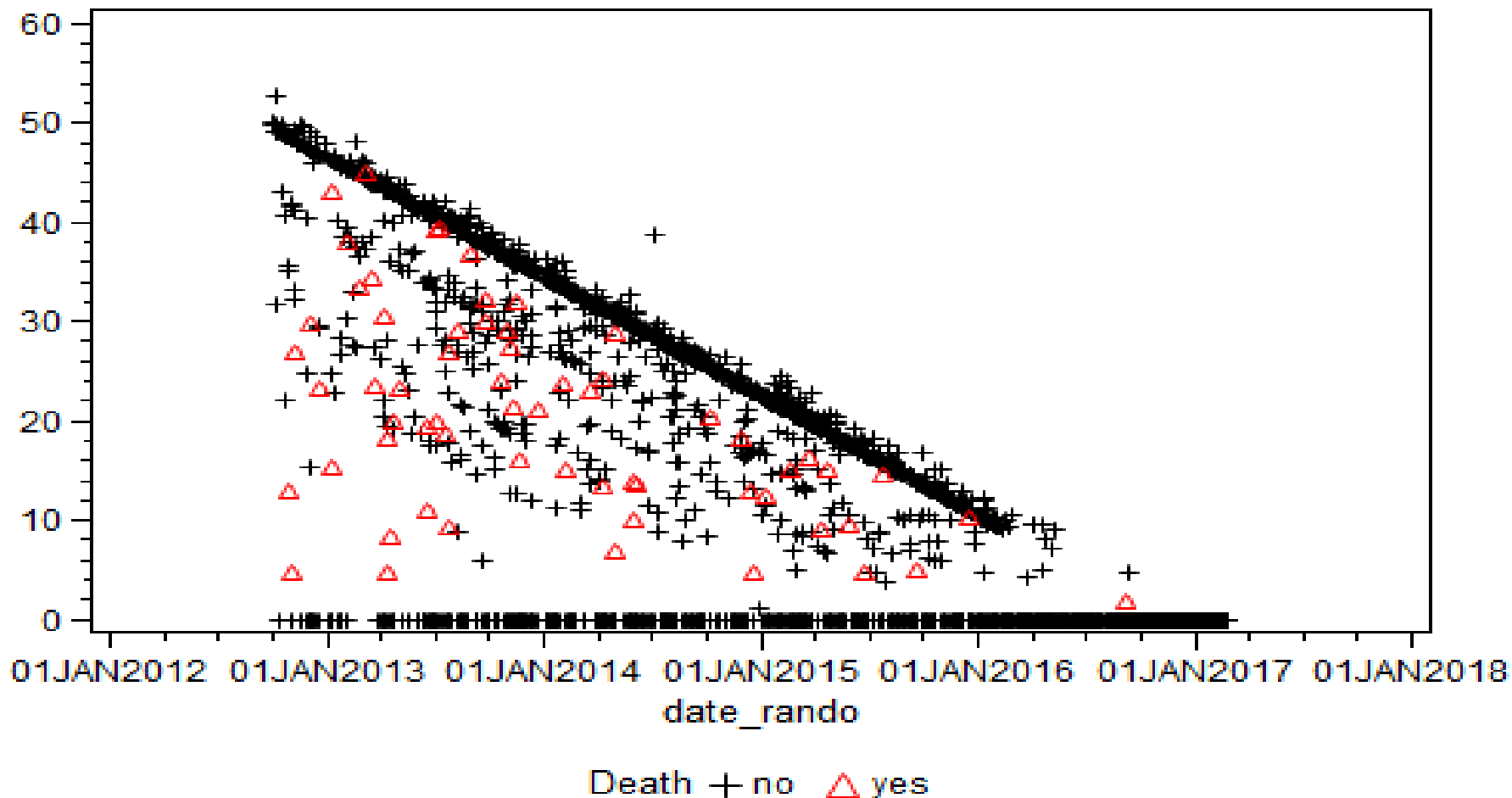




GBG no.	Site	City	Initiation	Last Rando	Patients per site	EnPC	dtEC-dtD	TNBC	Lum B	HER2 pos.	> 3 LN
770	Gynäkologisch onkologische Praxis	Hannover	30.01.2013	03.02.2017	75	35	40	16	32	17	8
348	Klinikum Frankfurt Höchst GmbH	Frankfurt am Main	27.08.2012	23.02.2017	49	22	27	8	16	14	10
693	Praxis Dr. Ladda im Klinikum Neumarkt	Neumarkt	04.07.2013	04.11.2016	48	27	21	13	11	16	8
7	Universitätsmedizin Mainz	Mainz am Rhein	29.04.2014	03.01.2017	47	28	19	8	14	8	16
329	Elisabeth Krankenhaus	Kassel	13.09.2012	20.02.2017	43	23	20	10	9	13	8
381	Kreiskliniken Böblingen gGmbH	Böblingen	11.09.2012	28.02.2017	43	27	16	7	18	10	7
351	Praxisklinik	Berlin	27.08.2012	01.02.2017	42	21	21	10	11	11	7
557	Onkologische Praxis Pinneberg	Pinneberg	11.09.2012	08.09.2016	41	23	18	13	8	10	9
3	Universitätsklinikum Heidelberg	Heidelberg	23.08.2012	17.02.2017	41	18	23	8	18	2	11
274	Universitätsklinikum Tübingen	Tübingen	27.08.2012	27.02.2017	41	24	17	4	16	9	9



FU, months

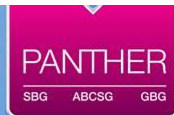


GBG Forschungs GmbH

Martin-Behaim-Str. 12 | 63263 Neu-Isenburg
Tel. +49 6102 7480-0 | Fax +49 6102 7480-440
info@GBG.de | www.GBG.de

HERZLICHEN
DANK!

- **Studienleiter**
Prof. Dr. Volker Möbus (Klinikum Frankfurt-Höchst)
Volker.moebus@klinikumfrankfurt.de
- **Co-Chair**
Prof. Dr. Sibylle Loibl (GBG Forschungs GmbH)
- **Projektmanagement**
Dr. Cornelia Schneider-Schranz (GBG Forschungs GmbH)
GAIN2@GBG.de

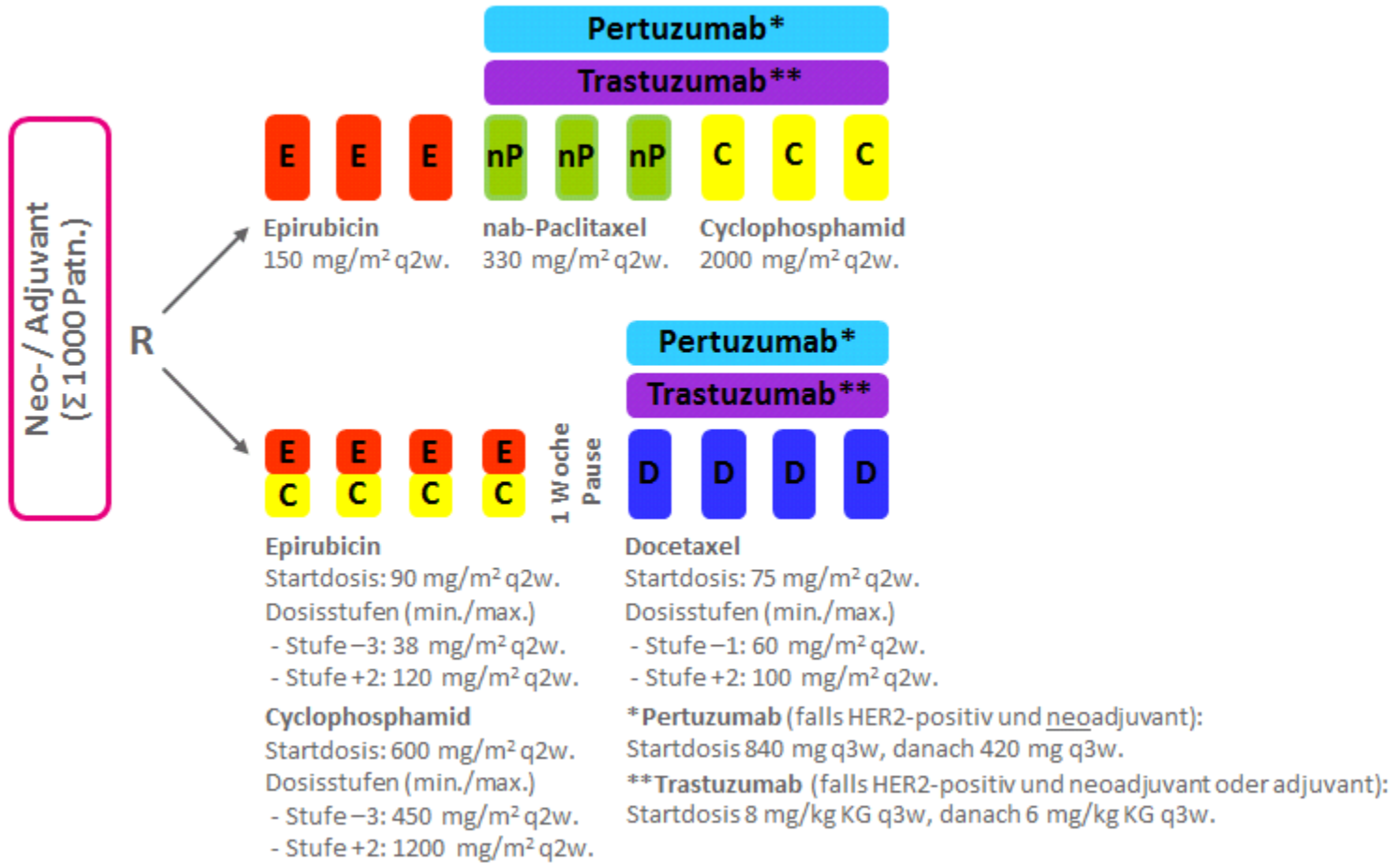


PANTHER

Prospective randomized phase III trial of tailored and dose-dense versus standard tri-weekly adjuvant chemotherapy for high-risk breast cancer in the modern era of endocrine and anti-HER2 therapy

Jonas Bergh, Theodoros Foukakis, Gunter von Minckwitz, Nils-Olof Bengtsson, Birgitta Wallberg, Tommy Fornander, Brigitte Mlineritsch, Sabine Schmatloch, Christian F. Singer, Guenther G. Steger, Eva Karlsson, Lena Carlsson, Sibylle Loibl, Michael Untch, Mats Hellström, Hemming Johansson, Per Malmstrom, Michael Gnant, Richard Greil, Volker Moebus
on behalf of the Swedish Breast Cancer Group (SweBCG), the German Breast Group (GBG)
and the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSG)





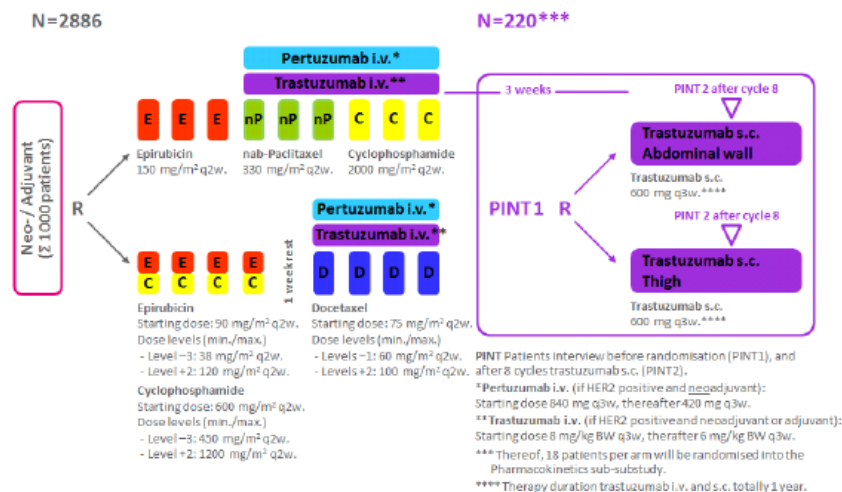


Trastuzumab s.c. Substudie – Top Rekrutierer Stand: 28.02.2017

GBG no.	Site	City	GAIN -2 initiation	Trast. s.c. last rando	Trast. s.c. patients	Abdominal wall	Thigh	PK sub- substudy	HER2 positive patients per site
631	HELIOS Klinikum Pforzheim	Pforzheim	11.09.2012	19.11.2014	6	4	2		10
325	Mutterhaus der Borromäerinnen	Trier	25.07.2014	03.05.2016	6	4	2	3	12
7	Universitätsmedizin Mainz	Mainz am Rhein	29.04.2014	04.01.2017	6	4	2	5	8
85	St. Vincentius-Kliniken gAG	Karlsruhe	04.09.2012	22.02.2017	6	3	3	3	8
658	Onkozentrum	Dresden	04.09.2012	15.10.2015	5	3	2	5	10
229	Klinikum Worms gGmbH	Worms	11.09.2012	06.11.2015	5	1	4	5	7
214	Klinikum Bremen Mitte	Bremen	11.09.2013	11.11.2015	5	2	3	4	8
312	Universitätsklinikum Bonn	Bonn	11.09.2012	23.05.2016	5	2	3	2	5
865	Institut für Versorgungsforschung	Mayen	06.01.2014	31.01.2017	5	3	2	4	12

Patients: 2574

Initiated sites: 142	Patients EnPC: 1282	Amendment 3 gültig ab 01.08.2016:	TNBC	Lum B	HER2 pos.	> 3 LN
Recruiting sites: 136	Patients dtEC-dtD: 1292	Neo-Adjuvant: 378	594	789	639	470
		Adjuvant: 202				



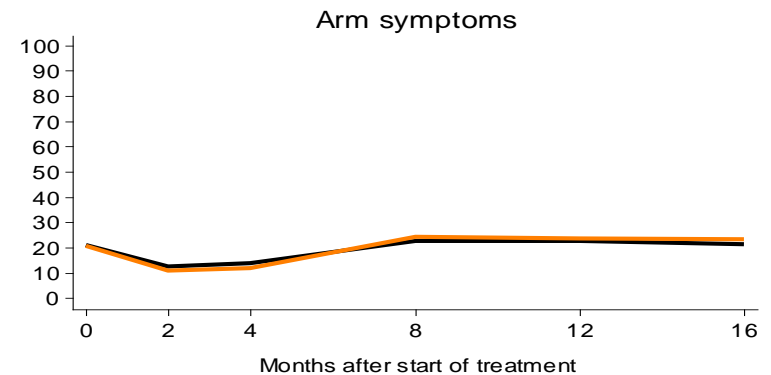
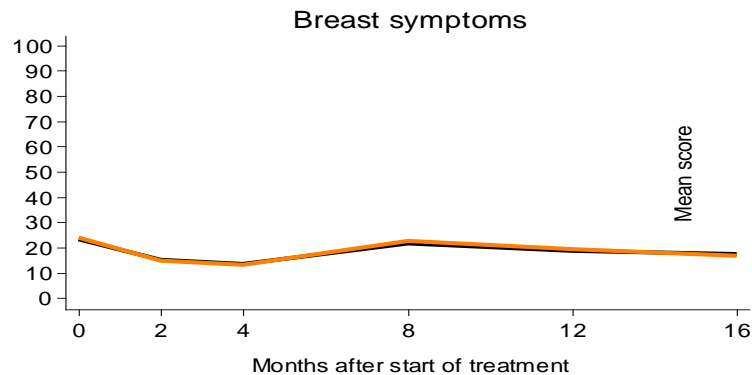
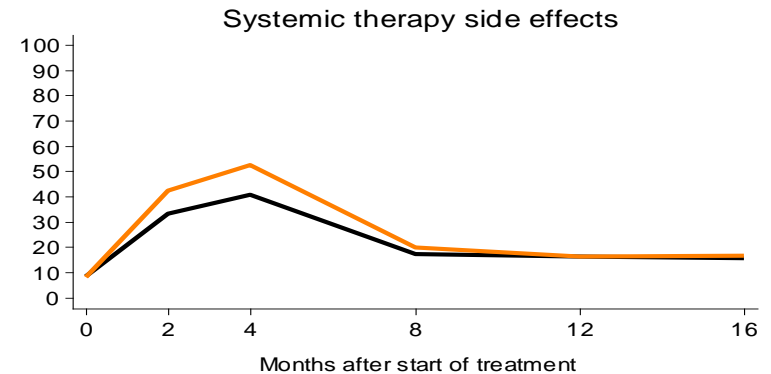
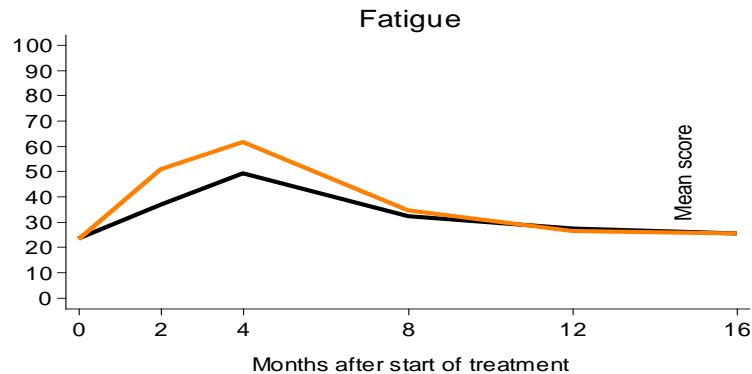
Monthly recruitment

Oct 2014	Nov 2014	Dec 2014	Jan 2015	Feb 2015	Mar 2015	Apr 2015	May 2015	Jun 2015	Jul 2015	Aug 2015	Sep 2015
43	44	38	50	44	73	37	40	47	48	46	39
Oct 2015	Nov 2015	Dec 2015	Jan 2016	Feb 2016	Mar 2016	Apr 2016	May 2016	Jun 2016	Jul 2016	Aug 2016	Sep 2016
37	37	35	43	35	35	36	26	28	22	43 20/23	101 58/43
Oct 2016	Nov 2016	Dec 2016	Jan 2017	Feb 2017	Mar 2017	Apr 2017	May 2017	Jun 2017	Jul 2017	Aug 2017	Sep 2017
70	87	90	89	100							
49	55	63	60	73	0	0	0	0	0	0	0
21	32	27	29	27	0	0	0	0	0	0	0



- **Baseline FFPE:** 463 (70%)
- **Baseline Serum:** 596 (77%)
- **Baseline Plasma:** 589 (76%)
- **Whole Blood** 518 (67%)

Swedish data: EORTC QLQ-C30 fatigue scale, and three BR23 scales in the two randomization arms over time



— Standard — Dose dense



- Zentralbestimmung des ER/PR/HER-2 und des Ki-67 Status am OP-Resektat (bei adjuvanten Patientinnen) bzw. an der Stanzbiopsie (**bei neoadjuvanten Patientinnen**). FFPE Brustgewebe muss vor der Randomisierung zur Pathologie der Charité in Berlin geschickt werden.

Hochrisiko-Brustkrebs definiert als:

- HER2-positiver oder triple-negativer Tumor unabhängig vom Nodalstatus oder
- luminal B-like Tumore (ER und/oder PgR positiv, HER2 negativ, Ki-67 >20%) mit befallenen Lymphknoten
- luminal A-Tumoren (ER und oder PgR positiv, HER2 negativ und Ki-67 ≤20%) mit mindestens 4 befallene Lymphknoten



TOTAL: 2017

- SBG: 780
- ABCSG: 465
- GBG: 772

	First pat in	Last pat in
SBG	20.07.2007	24.08.2011
ABCSG	23.10.2007	07.09.2011
GBG	10.12.2008	14.09.2011

