

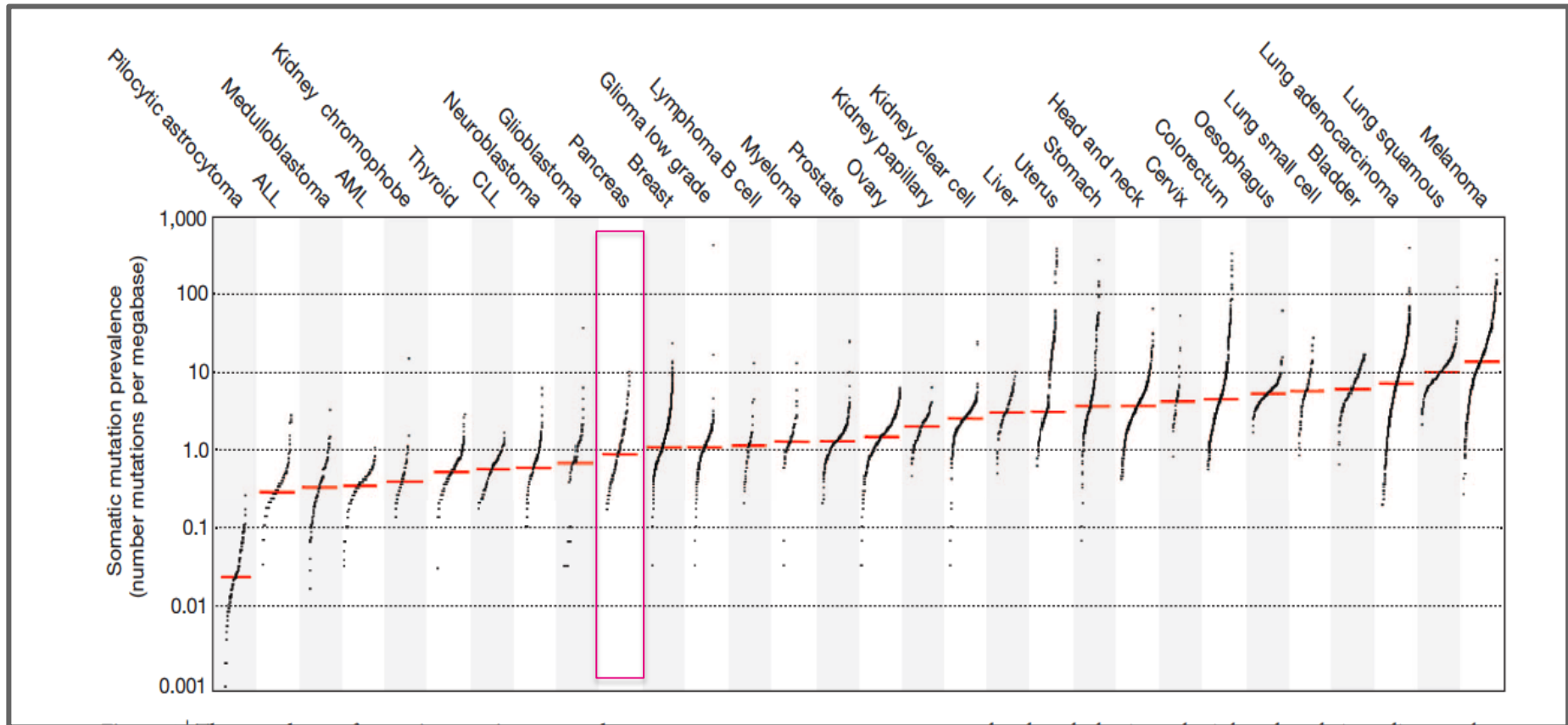


GeparNuevo: „Neues von der Immunfront“

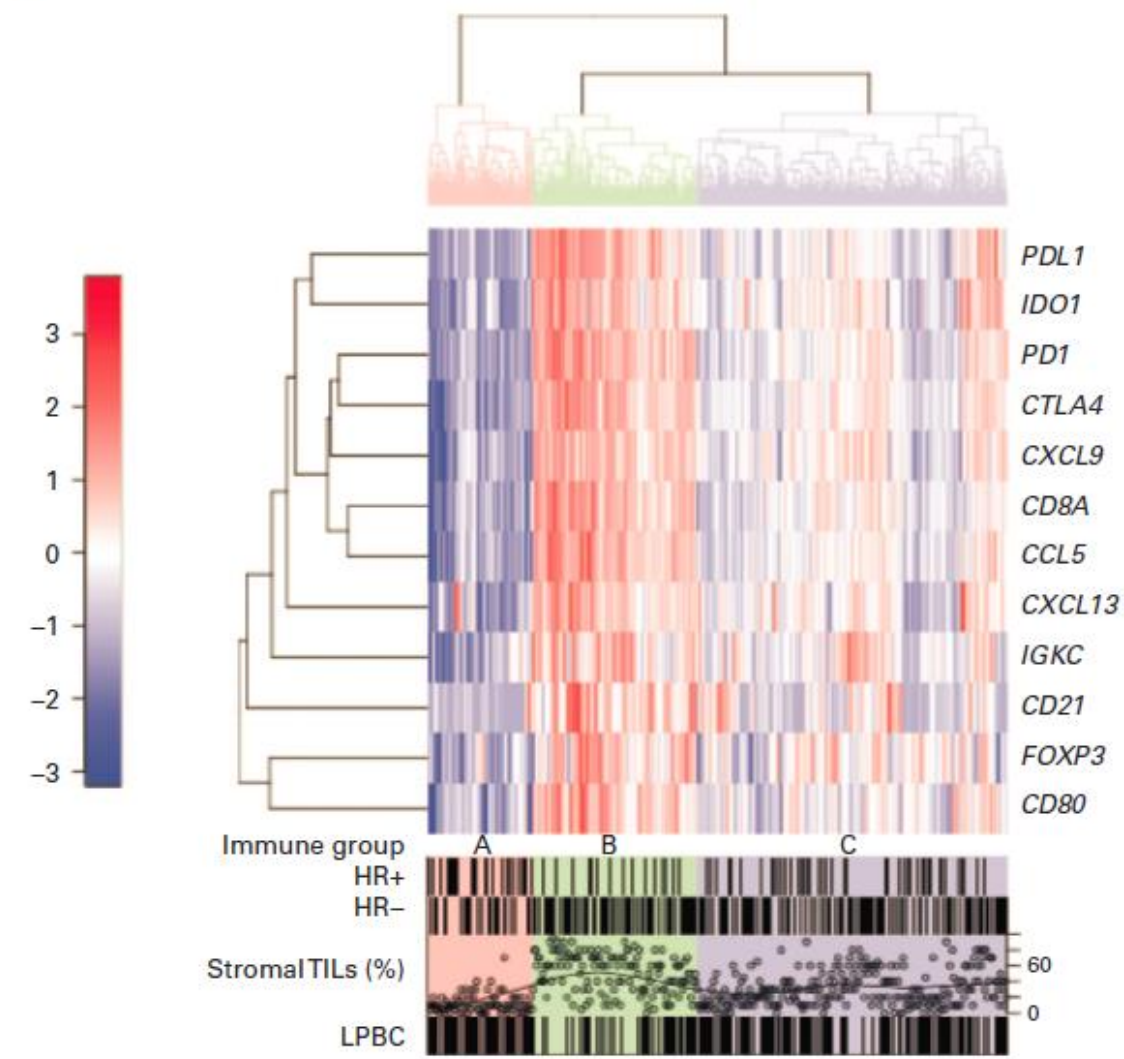


Prof. Sibylle Loibl

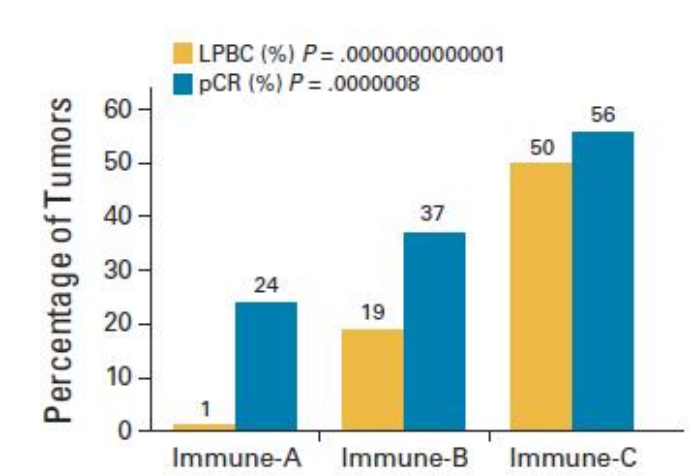
Prevalence of Somatic Mutations across Cancer Types



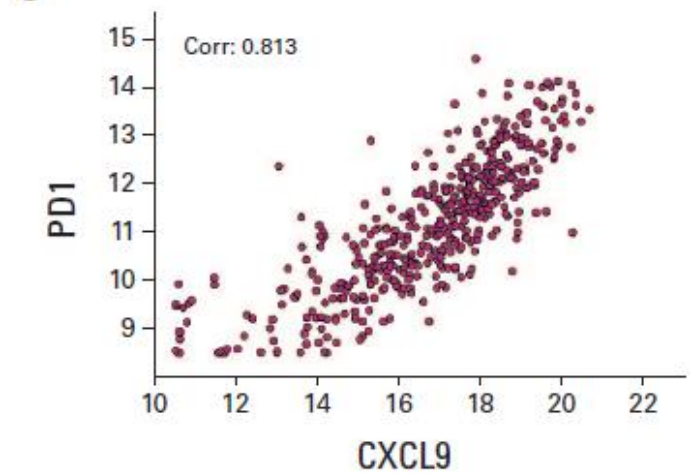
A



B

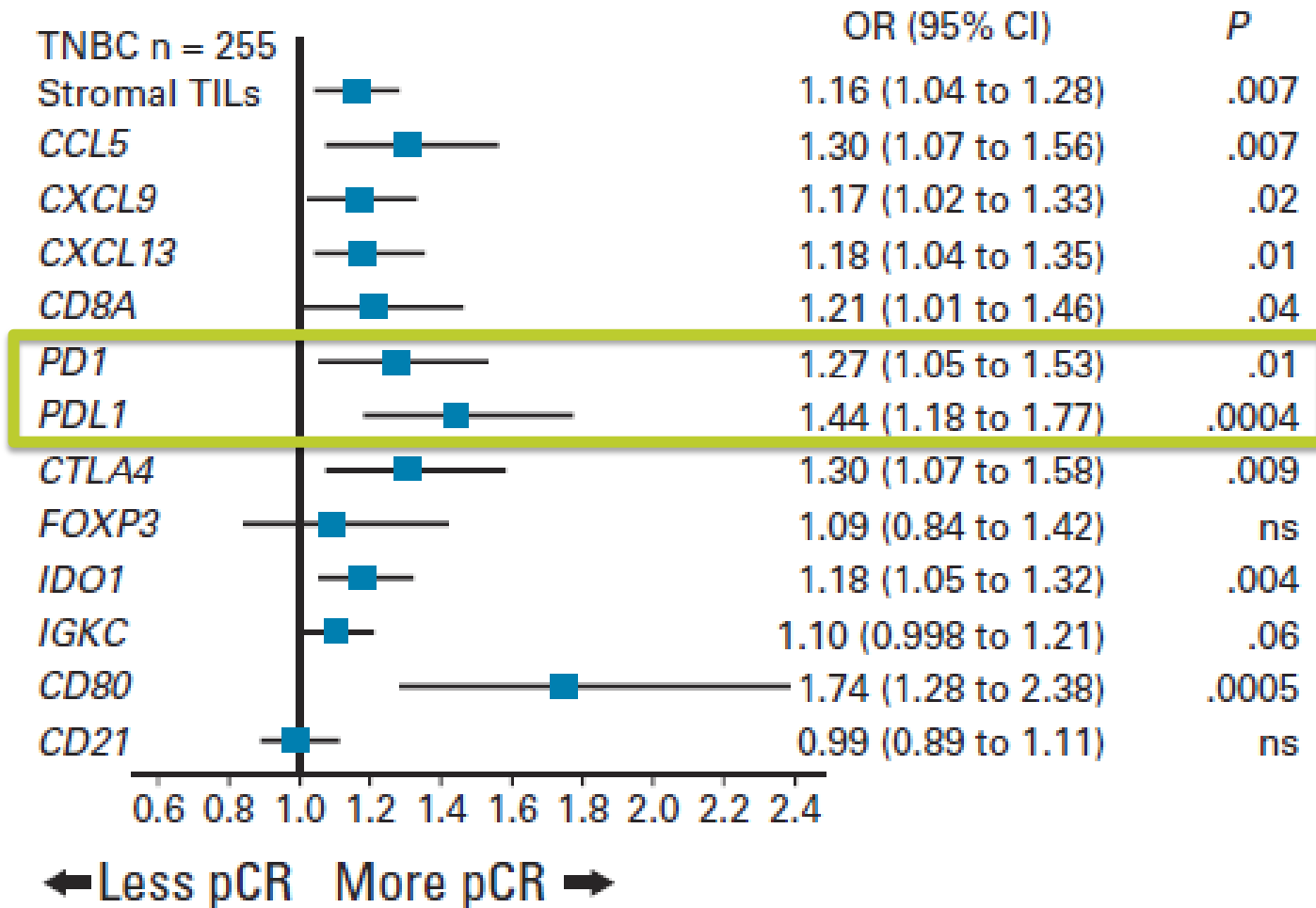


C

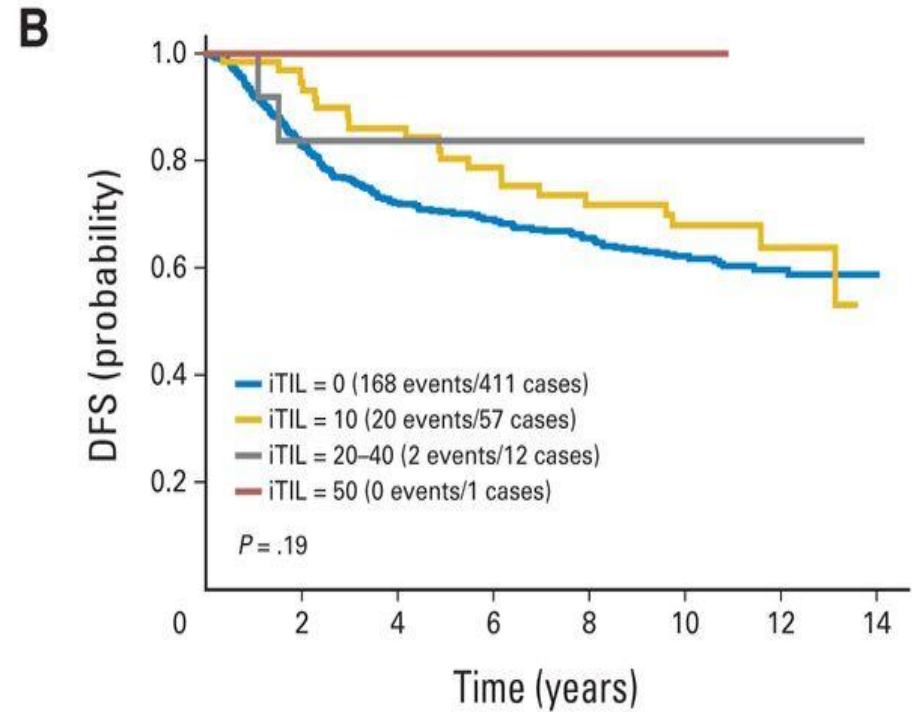
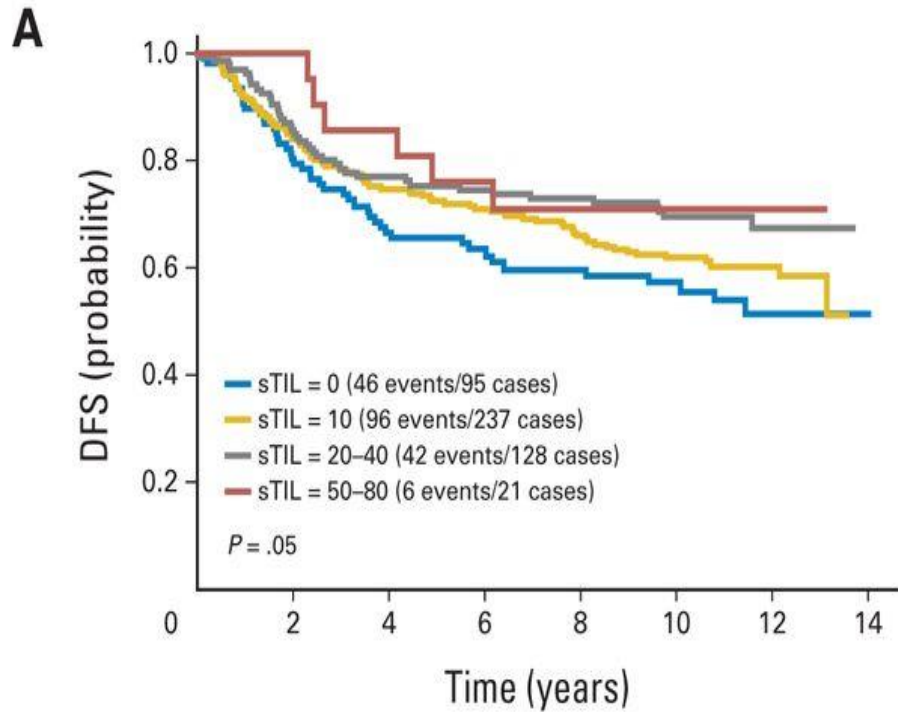


PD1 and PD-L1 mRNA Expression

B

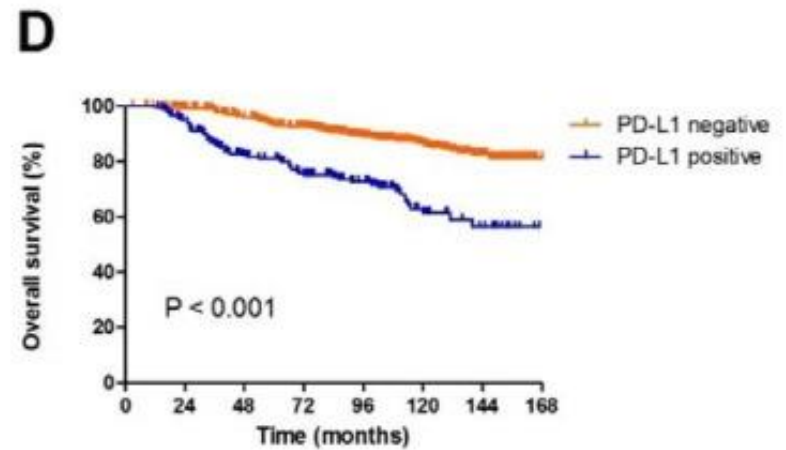
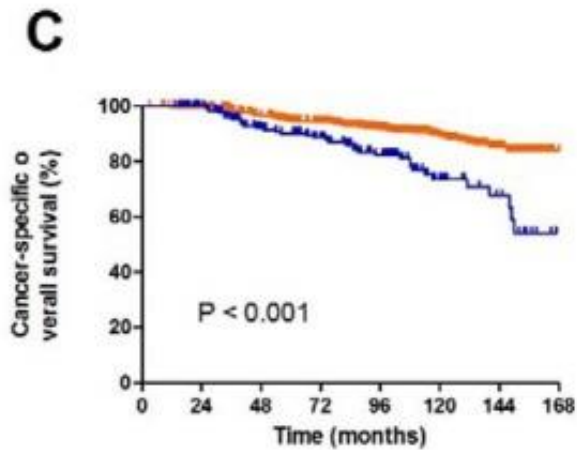
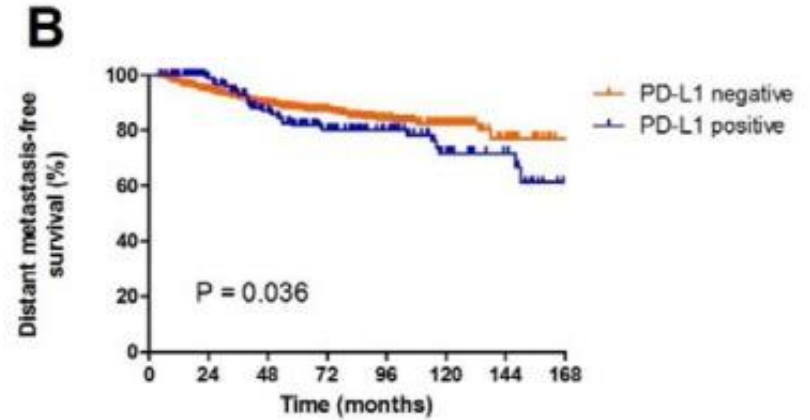
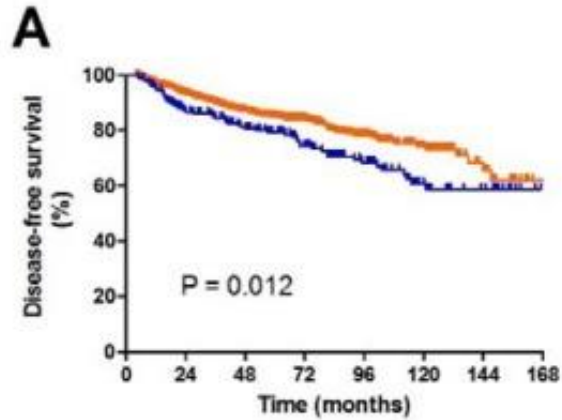


Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in triple-negative breast cancer.



Sylvia Adams et al. JCO 2014;32:2959-2966

Prognosis of PD-L1 expression in BC



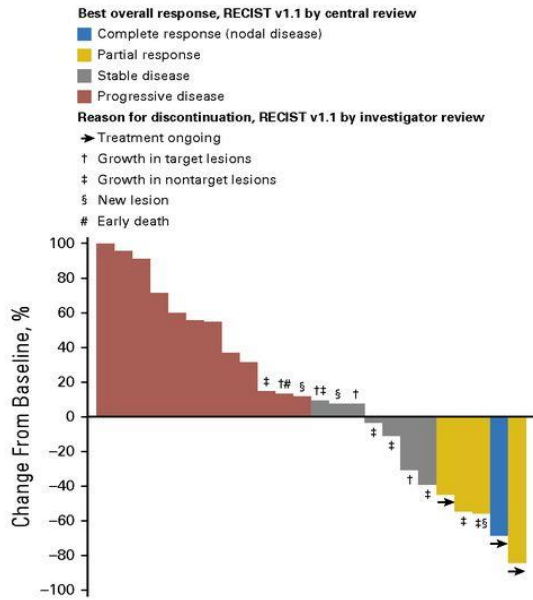
Anti-PD-(L)1 Monotherapy

Agent		No of patients	ORR (95% CI)	PD-(L)1+	Author
Atezolizumab	Anti-PD-L1	21	n.a.	19% (5-42)	Emens LA AACR 2015
Avelumab	Anti-PD-L1	58	8.6% (2.9-19)	33%	Dirix L et al. S1-04 2015
Pembrolizumab	Anti-PD-1	27	n.a.	18.5%	Nanda R et al. J Clin Oncol 2016

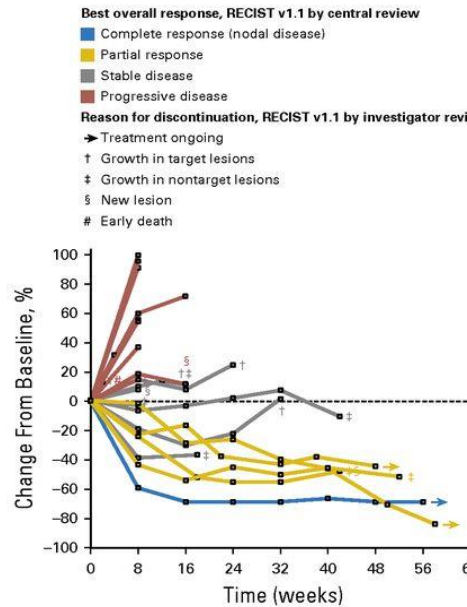
- 111 Patients with TNBC
- 58.6% with PD-L1 Positive Tumours
- 32 Patients with PD-L1 Positive Tumours Included,
- 27 Patients Available for Assessment of Antitumour Activity
- ORR: 18.5%
- Median Time to Response: 17.9 Weeks (Range: 7.3 – 32.4 Wks.)
- Median Duration of Response: Not Reached (Range: 15.0 - \geq 47.3 Wks.)

Antitumor Activity of Pembrolizumab in Triple Negative ABC (Phase Ib KEYNOTE-012 Study).

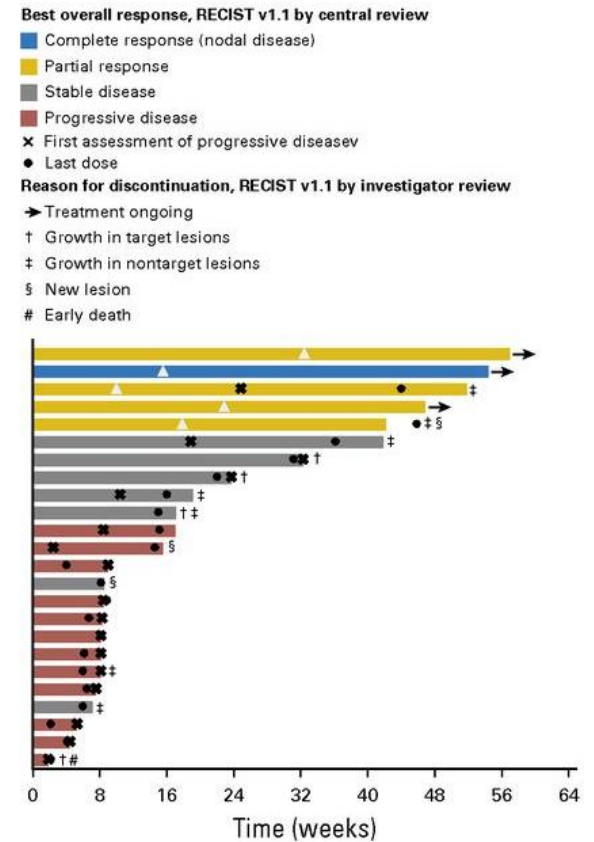
A



B



C



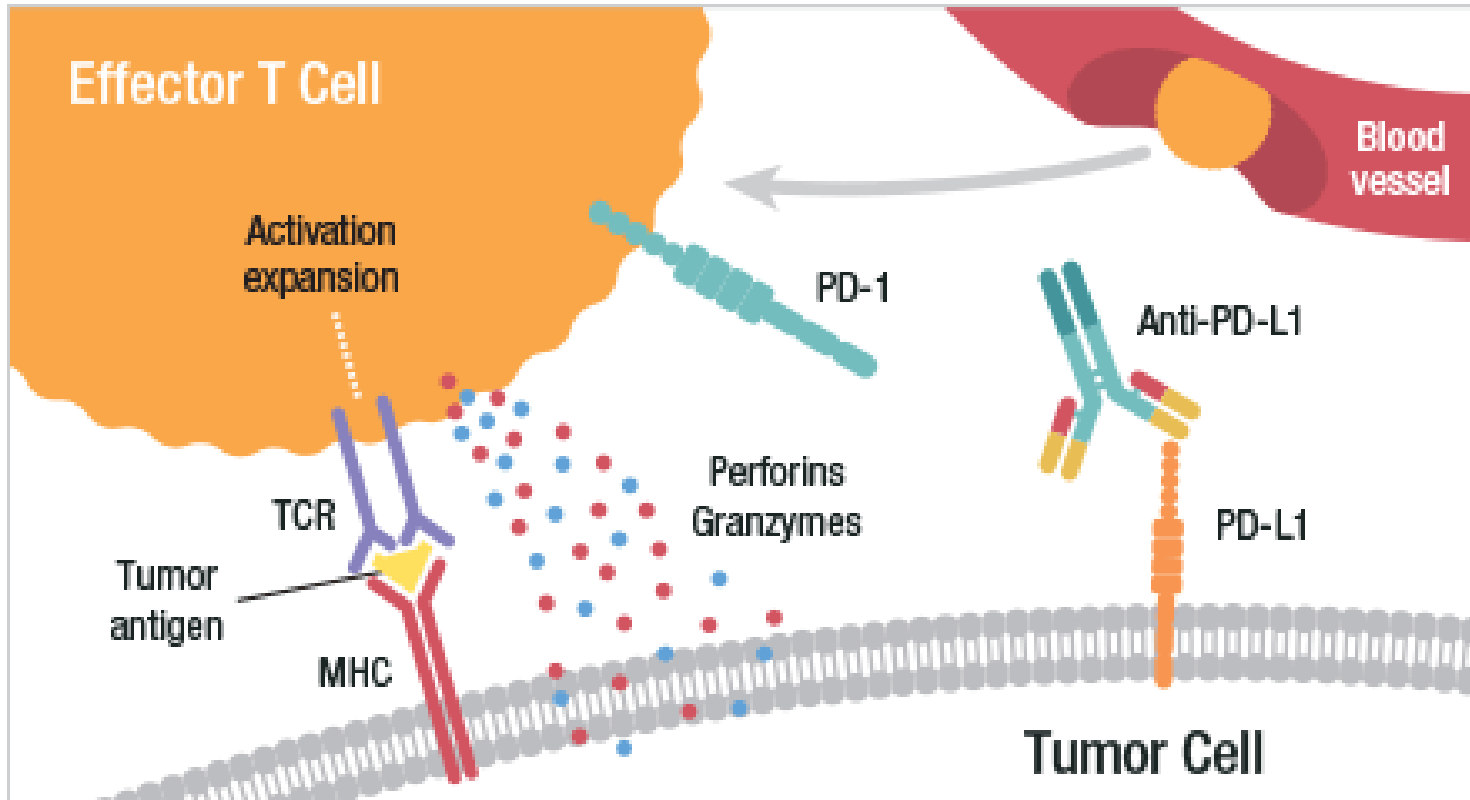
GBG 89 - GeparNuevo

Randomisierte Phase II Studie zur Evaluierung des PD-L1 Antikörpers MEDI4736 in Kombination mit einer Taxan-Anthracyklin- haltigen Chemotherapie bei triple-negativem Brustkrebs (TNBC).

- Eine gemeinsame Studie der AGO-B und der GBG -

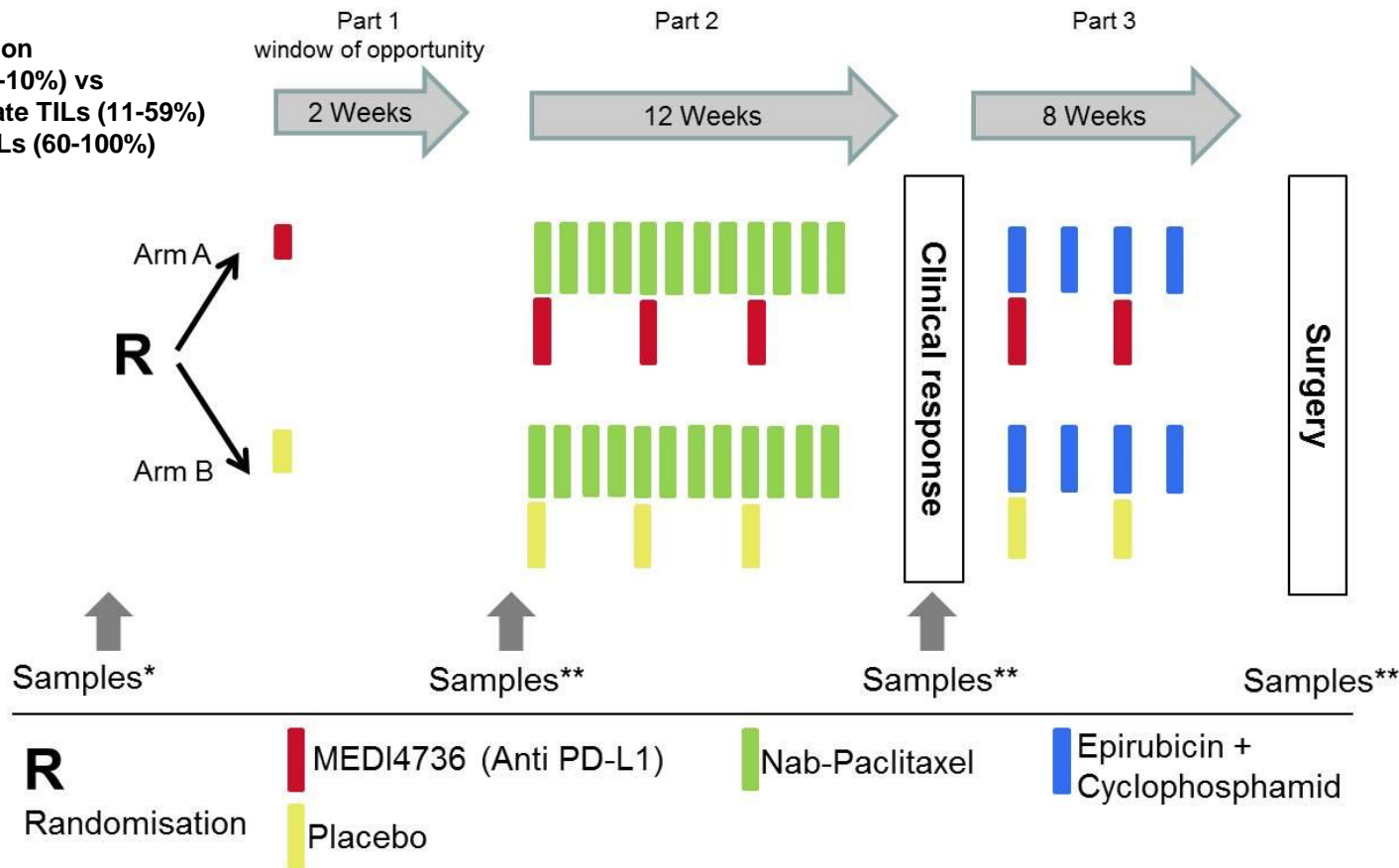
EudraCT no.: 2015-002714-72

Wirkung Checkpoint-Inhibitor (Durvalumab)





Stratification
no TILs (0-10%) vs
intermediate TILs (11-59%)
vs high TILs (60-100%)





Vergleich der pathologischen Komplettremissionsrate (pCR = ypT0 ypN0) bei einer neoadjuvanten Behandlung mit nab-Paclitaxel gefolgt von EC +/- PD-L1 Antikörper **MEDI4736-Durvalumab** bei Patientinnen mit frühem triple-negativen Brustkrebs



Sekundäre Zielkriterien (Auswahl)

- Bestimmung der **pCR Raten** pro Arm gemäß den stratifizierten **Subpopulationen**
- Bestimmung der Raten von **ypT0/is ypN0; ypT0 ypN0/+; ypT0/is ypN0/+; ypT_(jede) ypN0**
- Bestimmung der **Lebensqualität**
- Bestimmung der **Toxizität und Compliance**
- Bestimmung der klinischer **Ansprechrates nach Taxan** in beiden Gruppen
- Bestimmung und Vergleich **vordefinierter und explorativer molekularer Marker** wie TILs, PD-1, PD-L1, Ki-67, etc. (Stanzbiopsien vor Therapie, unter Therapie und Tumorgewebe der Operation)
- Bestimmung von unter anderem overall survival, event free survival, invasive disease-free survival, distant disease-free survival.



Einschlusskriterien (Auswahl)

- **Histologisch durch Stanzbiopsie gesichertes, unilaterales oder bilaterales primäres Mammakarzinom der Brust**
- **Patienten müssen ein Erkrankungsstadium cT1 - cT4a-d aufweisen, unabhängig vom Nodalstatus.**
- **zentral bestätigt: triple negativ (ER/PR/HER-2), Ki-67, PD-L1 und TILs**



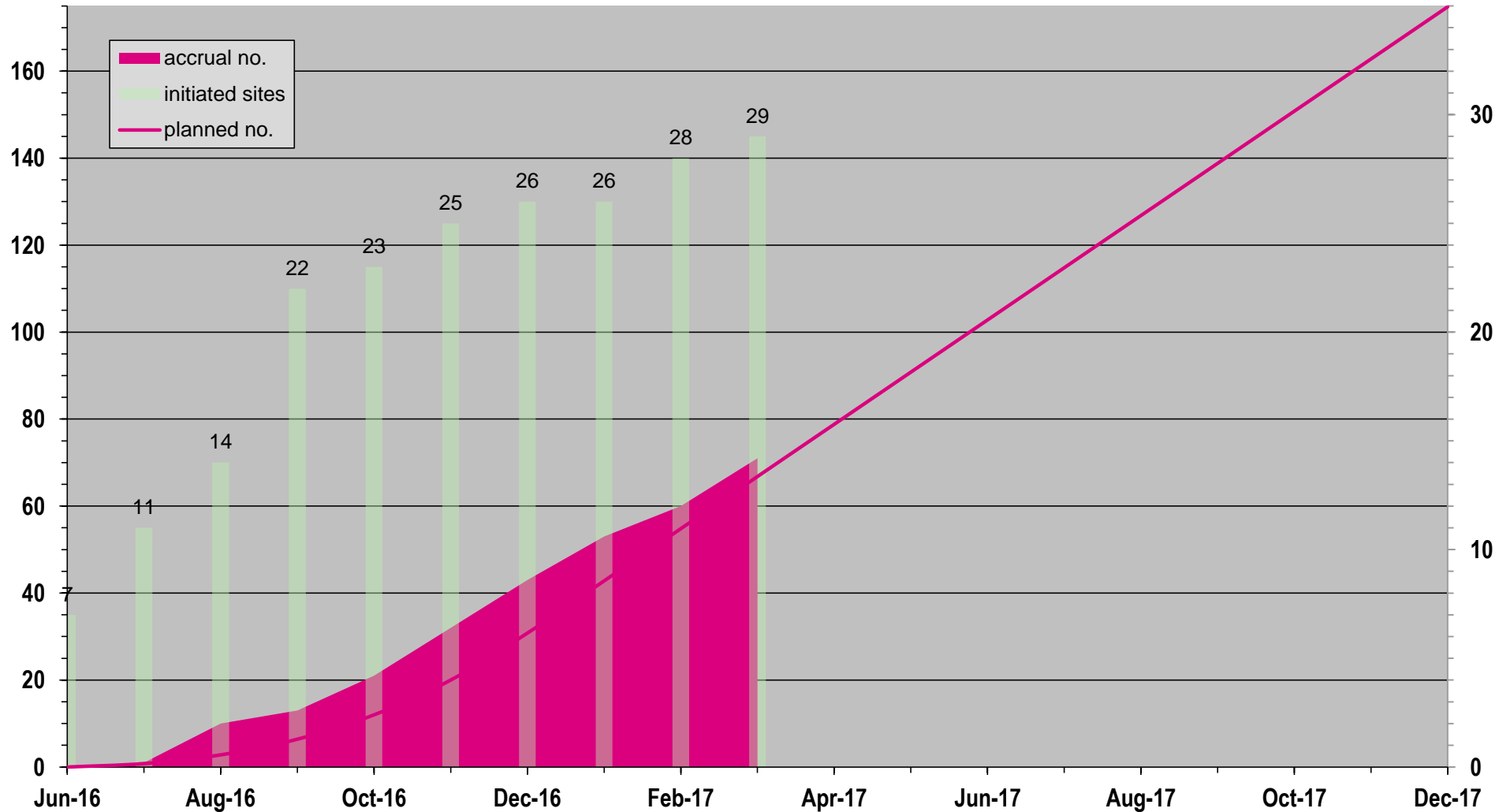
Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Autoimmunerkrankung und –Zustände (aktive oder vorher dokumentierte entzündliche Darmerkrankung - Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa)
- Vorheriger primärer Immundefekt.
- Vorherige klinische Diagnose einer Tuberkulose
- Unkontrollierte interkurrente Krankheit inklusive, aber nicht limitiert auf andauernde oder aktive Infektion, Magengeschwür oder Gastritis, aktive blutende Diathesen inklusive aller Patientinnen mit einer bekannten chronischen Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV-Erkrankung



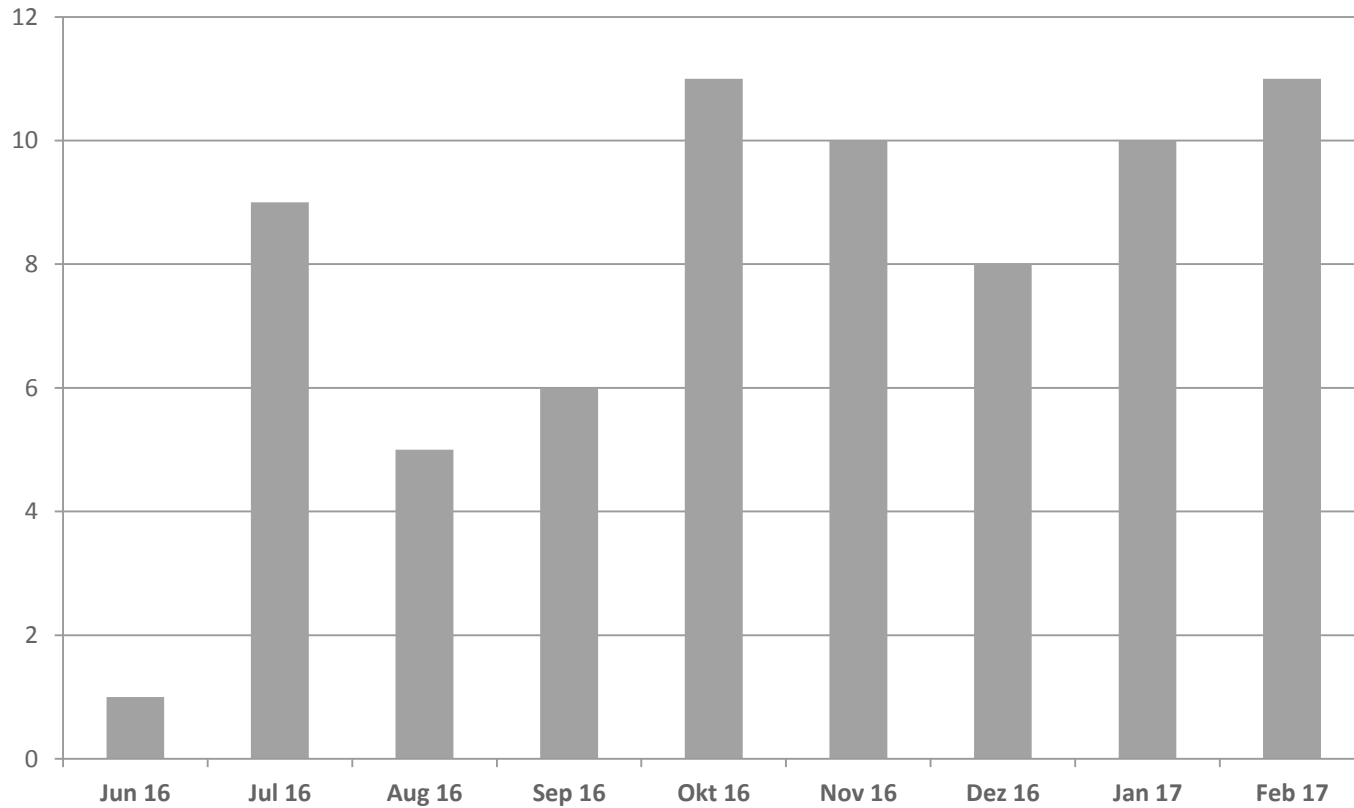
Rekrutierung I

n=71





Rekrutierung II (Anzahl Patientinnen/Monat)





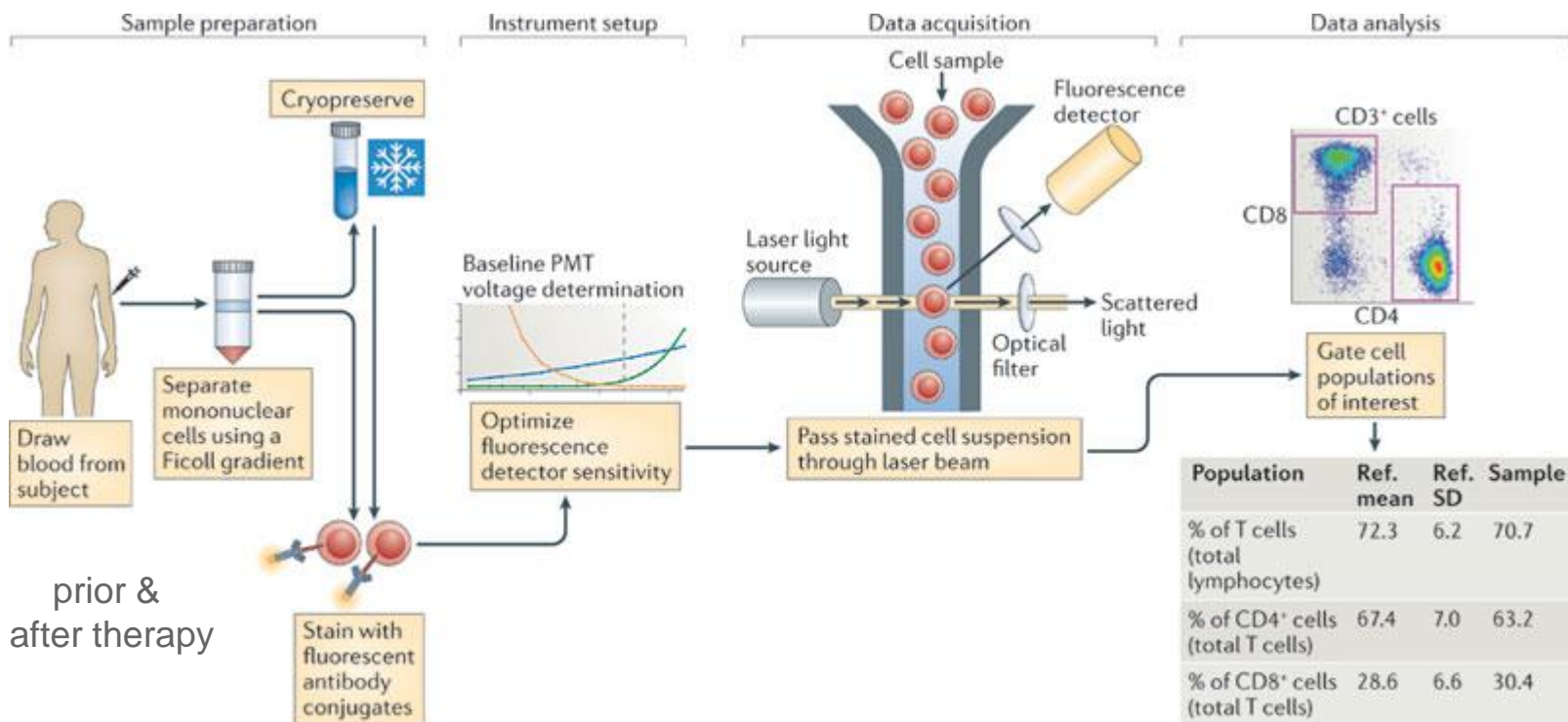
GBG no.	Site	City	Initiation	Patients per site	First Randomisation	Last Randomisation
3	Universitätsklinikum Heidelberg	Heidelberg	25.05.2016	13	24.06.2016	27.02.2017
15	Rotkreuzklinikum München	München	09.08.2016	6	08.09.2016	16.02.2017
387	Centrum für Hämatologie und Onkologie a	Frankfurt am Main	13.07.2016	6	25.08.2016	17.02.2017
289	SRH Wald-Klinikum Gera GmbH	Gera	22.06.2016	6	06.10.2016	20.02.2017
108	Universitätsklinikum Ulm	Ulm	15.06.2016	5	05.07.2016	29.11.2016
578	Europäisches Brustzentrum Dr. Rezai am	Düsseldorf	24.05.2016	5	09.09.2016	13.12.2016
274	Universitätsklinikum Tübingen	Tübingen	07.06.2016	4	06.07.2016	29.08.2016
372	HELIOS Klinikum Berlin Buch	Berlin	12.07.2016	4	08.09.2016	10.02.2017
6	Universitätsklinikum Freiburg	Freiburg im Breisgau	17.08.2016	4	04.10.2016	23.02.2017
760	Institut für Versorgungsforschung in der O	Koblenz am Rhein	23.05.2016	3	21.07.2016	07.10.2016
477	Asklepios Paulinen Klinik	Wiesbaden	16.06.2016	3	13.07.2016	29.12.2016
363	St. Antonius Hospital	Eschweiler	11.05.2016	2	13.09.2016	13.09.2016
449	Ortenau Klinikum Offenburg-Gengenbach	Offenburg	20.07.2016	2	10.10.2016	28.11.2016
621	Frauenärztl. Gemeinschafts- u. Schwerpun	Braunschweig	16.08.2016	2	05.12.2016	16.12.2016



Biomaterialsammlung nach AM1

	Baseline	Nach Window	Nach Taxanen	OP
<u>Gewebe</u>				
FFPE	verpflichtend	verpflichtend	verpflichtend	verpflichtend
Fresh Frozen	verpflichtend	verpflichtend	optional	–
<u>Whole blood</u>				
10 ml für SNP Analyse	verpflichtend	–	–	–
20 ml für Plasma	verpflichtend	verpflichtend	verpflichtend	verpflichtend
20 ml für Immunmonitoring	verpflichtend	verpflichtend	verpflichtend	verpflichtend
2,5 mL für RNA Analysis	verpflichtend	verpflichtend	verpflichtend	verpflichtend

Immunomonitoring peripheral blood from mammary carcinoma patients using multicolor flow cytometry



Nature Reviews | Immunology

- flow cytometry with 30 monoclonal antibodies
- analysis of the repertoire and activity of immune cell subpopulations
- correlation of data with therapy response and clinical parameters



- **Entblindeter Bericht**
- **Nach den ersten 10, 20 bzw. 30 Patientinnen, die Teil II der Studie beendet haben**
- **Nach den ersten 10, 20 bzw. 30 Patientinnen, die Teil III der Studie beendet haben**
- **Fokus auf Safety, Gründe für vorzeitige Beendigung/Unterbrechung der Studie (inkl. Progress)**



Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (SOC 17)

- Muskuloskelettaler Schmerz SAE

Nervous System Disorders (SOC 8)

- Synkope (2x) SAE

Renal and Urinary Disorders (SOC 18)

- Cystis haemorrhagica SAE



General Disorders and Administration Site Conditions (SOC 22)

- Asthenia SAE

Investigations (SOC 23)

- Blood bilirubin increased SAE und AESI

Injury, Poisoning and Procedural Complications

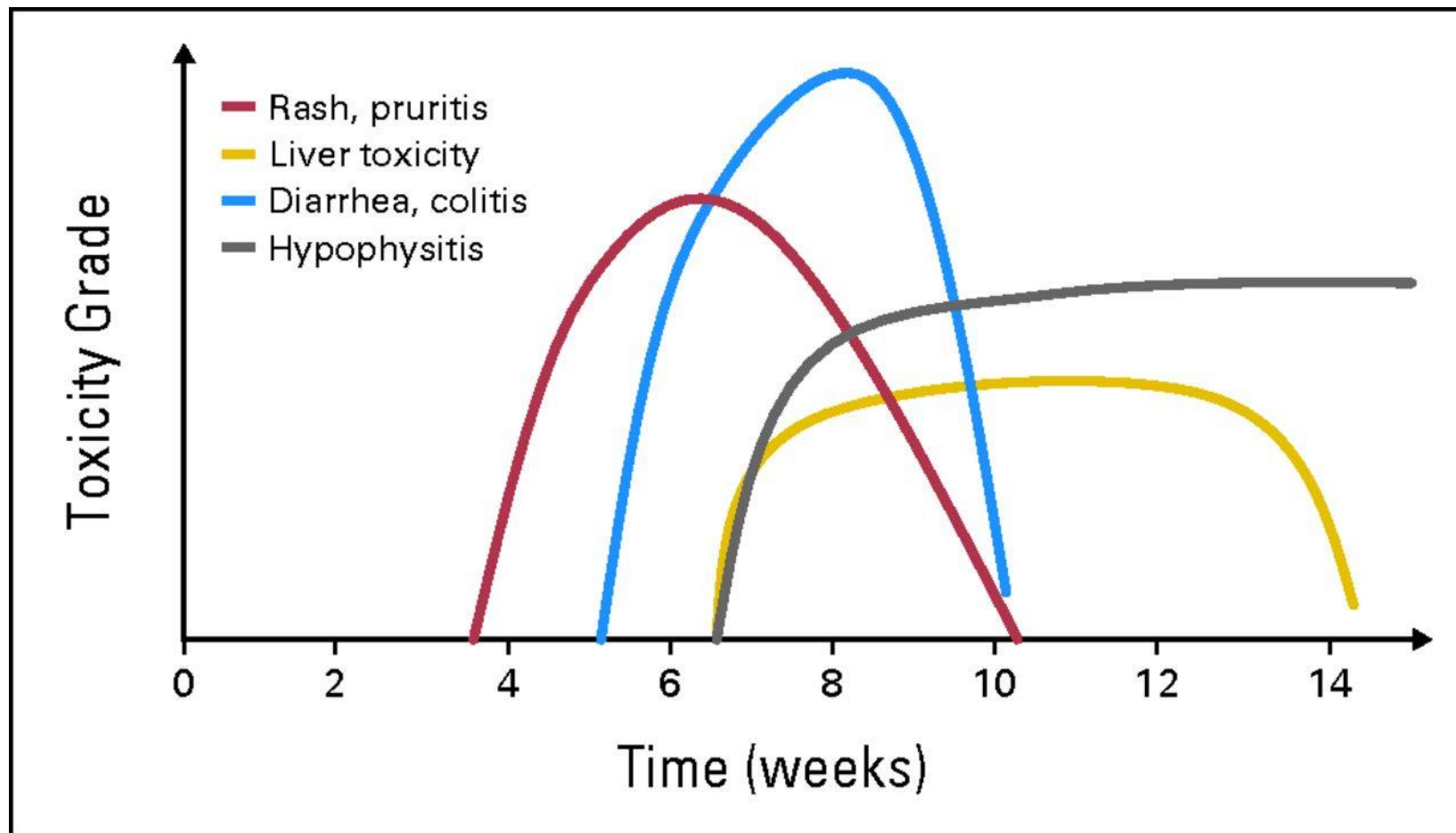
- Infusion related reaction SAE und AESI



- Hypothyreodismus (resolved)
- Hyperthyreodismus (persisting)
- Bilirubin-Wert-Erhöhung (resolved)



Kinetics of appearance of immune-related adverse event.



Jeffrey S. Weber et al. JCO 2012;30:2691-2697



Nebenwirkungen

Checkpoint protein inhibition: CTLA-4	Fevers, chills, and lethargy ⁶²	Maculopapular ⁶²	Diarrhea and colitis with ulceration ⁶²	Elevated LFTs ⁶²	Hypophysitis, thyroiditis, and adrenal insufficiency ⁶²	Neuropathy, nephritis, Guillain-Barré, myasthenia gravis, sarcoid, and thrombocytopenia all rare ^{62,63}
Checkpoint protein inhibition: PD-1	Fevers, chills, and lethargy ⁶⁸⁻⁷²	Maculopapular ⁶⁸⁻⁷²	Diarrhea and colitis with ulceration: uncommon ⁶⁸⁻⁷²	Elevated LFTs uncommon ⁶⁸⁻⁷²	Hypophysitis, thyroiditis more common, adrenal insufficiency ⁶⁸⁻⁷²	Pneumonitis not common; neuropathy, Guillain-Barré, myasthenia gravis, nephritis, all rare ⁶⁸⁻⁷²
Checkpoint protein inhibition: PD-L1	Fevers, chills, and lethargy ^{81,82}	Maculopapular ^{81,82}	Diarrhea and colitis with ulceration: rare ^{81,82}	Elevated LFTs rare ^{81,82}	Hypophysitis, thyroiditis more common, adrenal insufficiency ^{81,82}	Pneumonitis rare; anemia rare ^{81,82}
Combination checkpoint protein inhibition	Fevers, chills, and lethargy ¹⁰⁰	Maculopapular ¹⁰⁰	Diarrhea and colitis with ulceration; pancreatic lab elevation common ¹⁰⁰	Elevated LFTs common ¹⁰⁰	Hypophysitis, thyroiditis more common, adrenal insufficiency ¹⁰⁰	Pneumonitis not common ¹⁰⁰ ; neuropathy, Guillain-Barré, myasthenia gravis, nephritis, all rare ¹⁰⁰

PD1/PD-L1 vermittelte immunvermittelten NW (irAEs) treten innerhalb der ersten 24 Wochen/6Monate auf
 PD-1/PD-L1vermittelte NW bilden sich langsamer zurück als mit Ipilimumab –
 Langzeitbeobachtung nötig



Screening Failures N=30

■ Diskrepanz lokale/zentrale Patho (nicht TNBC)	12
■ Rücknahme der Einwilligung	10
■ Kein Biomaterial für Tumor-Assessment	1
■ Anti-HCV positiv	1
■ Hashimoto-Thyreoditis	1
■ Neutrophile ANC<2; rheumatoide Arthritis	1
■ Lungenmetastasen	1
■ TSH außerhalb Normbereich	1
■ Patientin in GeparOla randomisiert	1
■ GTP außerhalb Normbereich	1



- **Rekrutierungsphase: 18 Monate**
- **Studiendauer: QI 2018**
- **FPI Juni 2016**
- **Amendment 1**
 - Genehmigung EK (14.11.2016)**
 - Genehmigung PEI (21.12.2016)**

HERZLICHEN
DANK!

AstraZeneca 



- Kontakt: Dr. Ursula Wolf
- GeparNUEVO@gbg.de