

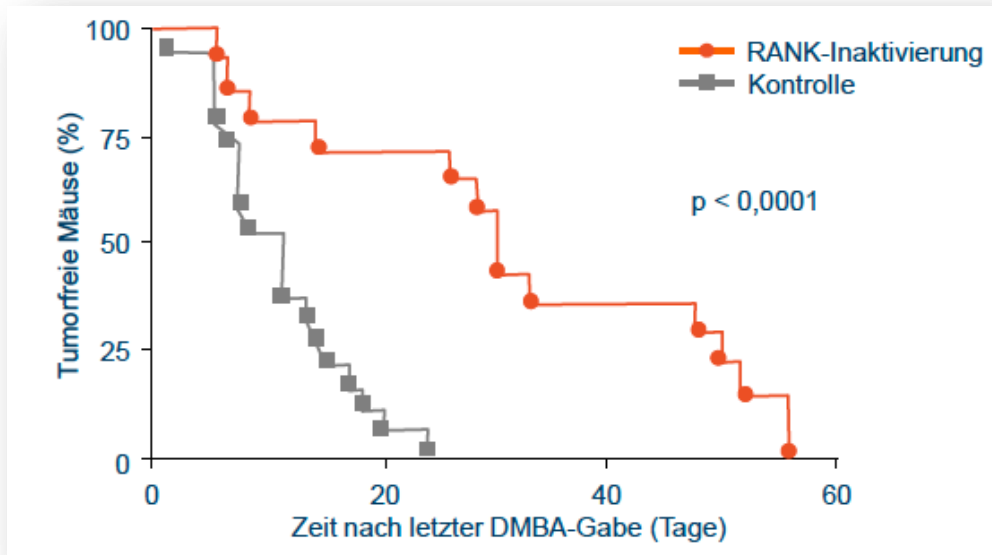


# GeparX - GBG 88 (Phase II)

Denosumab als Ergänzung zur neoadjuvanten Therapie beim RANK/L-positiven oder RANK/L-negativen primären Mammakarzinom und zwei verschiedenen nab-Paclitaxel Therapie-Schemata in einem 2x2 faktoriellen Design  
- Eine gemeinsame Studie der AGO-B und der GBG -

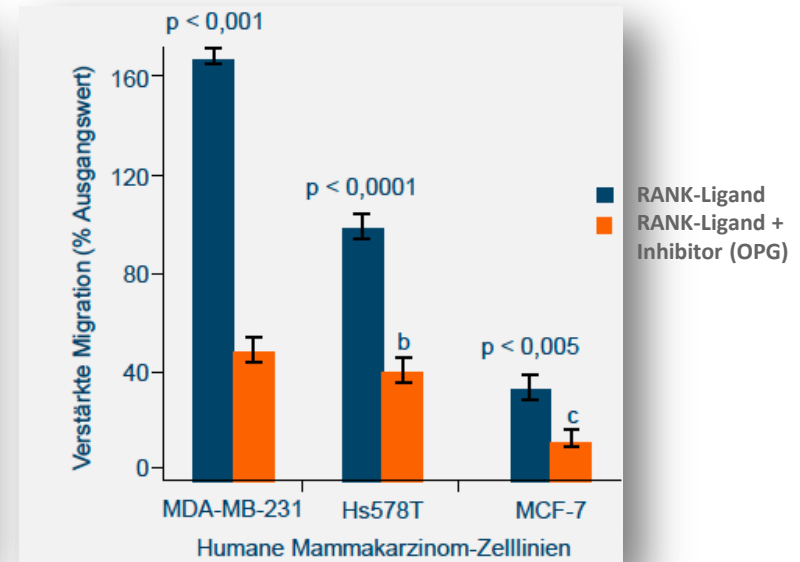


- Pharmakologische Hemmung von RANK/L mit „günstigen“ Einflüssen in Tier-/Zellmodellen.



### Mausmodell

Hemmung von RANK →  
Verminderung v. Progesterin-  
induzierter MaCa-  
Entwicklung



### Zellmodell:

Hemmung der  
Zellmigration durch RANK-  
Ligand-Blockade



- Pharmakologische Hemmung von RANK/L mit „günstigen“ Einflüssen in Tier-/Zellmodellen.
- Nachweis erhöhter Expression von RANK bei 14,5% der 601 in GeparTrio mit TAC behandelten Patienten<sup>1</sup>:
  - pCR-Rate (high vs low: 23% vs 12.6%; p= 0.01)
  - mean-DFS (low vs high: 4.8y vs 4.0y; p=0.038)
  - mean-OS (low vs high: 5.1y vs 4.4y; p=0.011)
- ABCSG-18 (Gnant et al. Lancet 2015; 386: 433–43) : adjuvanter Einsatz von Denosumab --> klinische Frakturen reduziert und ohne zusätzliche Toxizitäten
- $\Sigma$  → Stellenwert von Denosumab (pCR, Outcome) in Relation zur RANK/L-Expression i.R. NACT überprüfen.

# Studiendesign – GEPAR-X

N=778 pts.

Stratification

- LPBC yes vs no
- HER2-/HR+ vs TNBC vs HER2+
- EC q2 vs q3

R

Nab-Paclitaxel 125mg/m<sup>2</sup> weekly 12x - EC

Denosumab 120 mg s.c. q4w - 24 weeks

Nab-Paclitaxel 125mg/m<sup>2</sup> weekly 12x - EC

without Denosumab

Nab-Paclitaxel 125mg/m<sup>2</sup> d 1,8 q22 -EC

Denosumab 120 mg s.c. q4w - 24 weeks

Nab-Paclitaxel 125mg/m<sup>2</sup> d 1,8 q22 -EC

without Denosumab

Surgery

Endpoints:

Primary: pCR (ypT0 ypN0)

Secondary:

- pCR in RANK high/low
- Change of RANK expr
- Change of Ki67
- other

1<sup>st</sup> core



2<sup>nd</sup> core

after nab-Paclitaxel;  
optional



**Assumptions for primary endpoint** ( $\alpha=0.2, \beta=0.2$ ):

Denosumab: 35% to 46% OR 1.58

nab-Pac: 36% to 45%; OR 1.45 ;

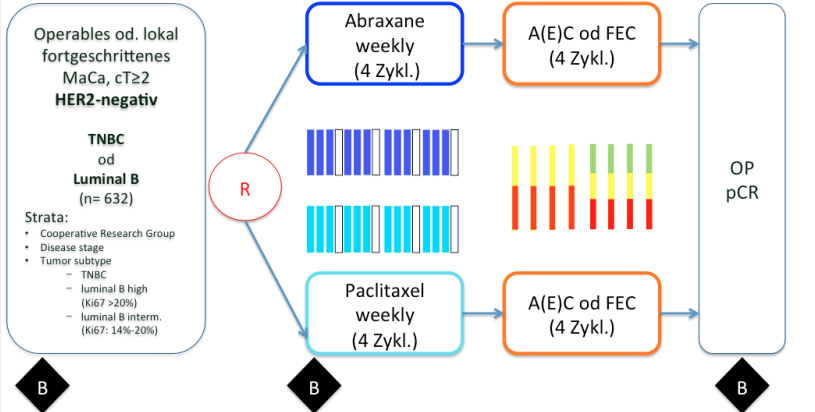
**Treatment backbone:**

HER2+:+ ABP 980+ Pertuzumab

TNBC: + Carboplatin weekly AUC 2

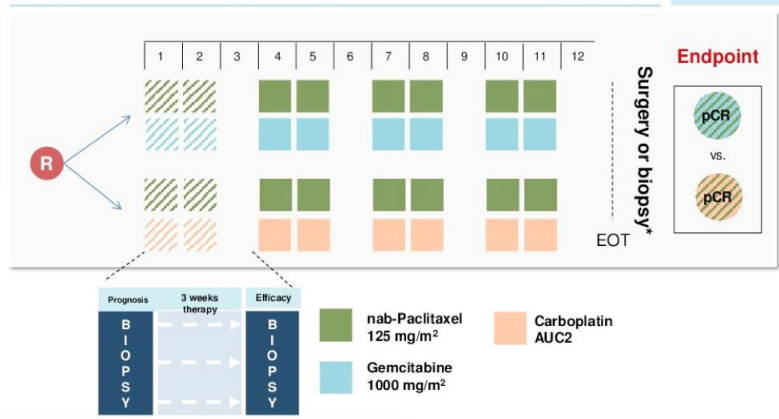
# Studiendesign – GEPAR-X

## ETNA- Studiendesign



ABRAXANE: 125 mg/m<sup>2</sup> (30min), week 1,2,3-week 4 Pause  
 PACLITAXEL: 90 mg/m<sup>2</sup> (60min), week 1,2,3-week 4 Pause  
 AC: 60/600 mg/m<sup>2</sup>; EC: 90/600mg/m<sup>2</sup>; FEC: 600/90/600mg/m<sup>2</sup>

## ADAPT HR-/HER2-: Trial Design



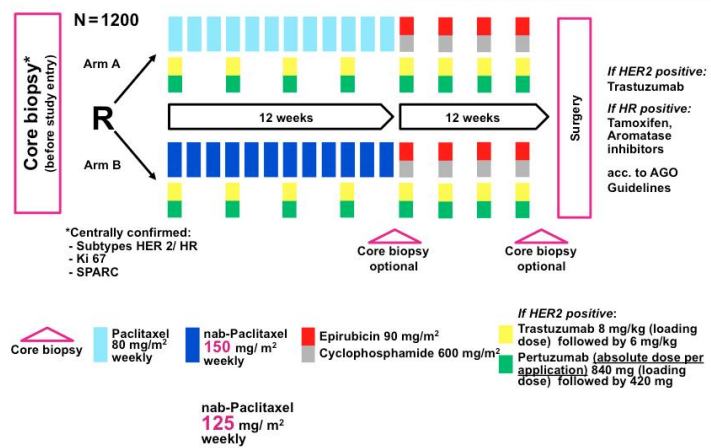
Standard chemotherapy (4xEC) recommended after surgery / 12-week biopsy (in case

San Antonio Breast Cancer Symposium, December 9-13, 2014

### Gepar Initial Study D

Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto—GBG 69): a randomised, phase 3 trial [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology) Vol 17 March 2016

Michael Untch, Christian Jackisch, Andreas Schneeweis, Bettine Cornes, Stephanie Kubista, Carsten Denkert, Ingrid Falck-Fischer, Hans-Joachim Sunkin, Stefan Konecny, Janina Jakesz, Matthias Wirths, Stefan Ptok, Matthias Untch, Olaf Therasse, John Hudis, et al.





## Vergleich der pathologischen Komplettremissions-Rate (pCR= ypT0 ypN0) von:

1. neoadjuvanter Behandlung **mit oder ohne Denosumab** als Ergänzung zur Behandlung mit nab-Paclitaxel (Cb) → EC plus anti-HER2-Behandlung
2. von nPac **125mg/m<sup>2</sup> wöchentlich** (Cb) → EC oder nPac **125mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1,8 q22** (Cb) → EC plus anti-HER2-Behandlung

\*HER2: ABP 980 + Pertuzumab

\*TNBC: Carboplatin



## Bestimmung der:

- Interaktion von Denosumab-Behandlung und RANK-Expression
- pcR-Raten pro Arm für beide Stratifikations- (Minimierungs-) Faktoren
- pCR-Rate pro Arm bei Patienten mit hoher und niedriger RANK-Expression:  
prospektiv und zentral (IHC)
- Raten von ypT0/is ypN0; ypT0 ypN0/+; ypT0/is ypN0/+; ypT (jedes Stadium) ypN0
- Ansprechrate des Tumors und der axillären LK (klinisch/bildgebend)
- BET-Rate in Studienarmen
- Toxizität und Compliance einschließlich der Dauer bis zum Auftreten einer PNP von Grad 2-4 und Rückgang auf Grad 1
- Vergleich der RANK/L-Expression der prätherapeutischen Core-Biopsie und dem OP-Resektat.



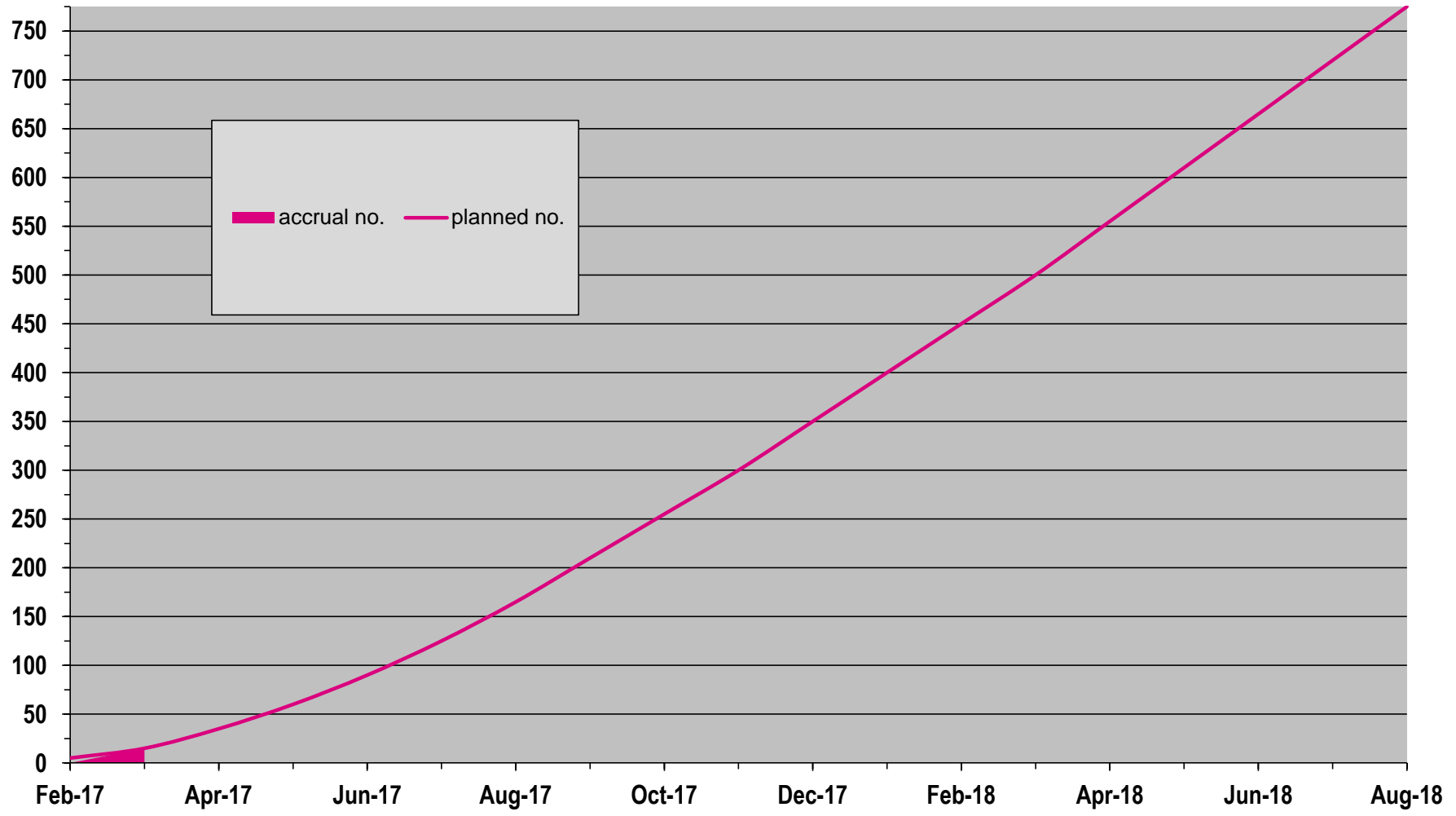
- Histologisch durch Stanzbiopsie bestätigtes, unilaterales oder bilaterales primäres Mammakarzinom.
  
- cT2 - cT4a-d
- cT1c und
  - cN+ oder pN<sub>SLN</sub>+
  - Ki67 >20%
  - TNBC
  - HER2-pos.
  
- Karnofsky Performance Status Index  $\geq$  90% und normale Herzfunktion
  
- FFPE-Gewebe der Stanzbiopsie vor Randomisation an die Zentralpathologie (Charité Berlin) senden.
  - Zentral bestätigter ER-/PR- und HER2-Status
  - Bestimmung Ki-67-, TIL- und RANK/L- Status

# Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Rein lobuläre Karzinome (lobuläre Histologie und G1/G2 und HR+/HER2-)
- Tumorstadium **cT1a**, **cT1b** oder jeglicher **M1**.
- Vorausgegangene Erkrankungen mit Beeinflussung des Knochenstoffwechsels wie z. B. Osteoporose, welche vor oder absehbar während der Studienteilnahme behandlungsbedürftig ist /sein wird.
- Anwendung von Bisphosphonaten oder von Denosumab **innerhalb 1 Jahr** vor Studienaufnahme.
- **Letzter Zahnarztbesuch > ½ Jahr**
- Signifikante Zahn-/Mundhöhlenerkrankungen, aktive Zahn-/Kiefererkrankung, welche einen oralchirurgischen Eingriff notwendig macht, nicht abgeheilte Zahn-/Mundhöhlen-OP, geplante invasive Zahneingriffe während der Studienteilnahme.



# Rekrutierung Stand 01.03.2017: 15



# Amendment QII: Substudie mit ABP 980 daher weiterhin kein Einschluß von HER2+

- **ABP 980 ist ein Biosimilar zu Trastuzumab**  
(nach Therapieende in GeparX erhalten Patienten Herceptin®)
- **Geplant: Amendment QII mit Implementierung der Substudie**
- **Primäre Endpunkte der Substudie:**
  - Erhebung der pCR von:**
    1. neoadjuvanter Behandlung **mit ABP 980 und Pertuzumab** bei HER+ Patienten im Vergleich zu den Ergebnissen der **GeparSEPTO- Studie**
    2. von nPac **125mg/m<sup>2</sup> wöchentlich** (Cb) → EC oder nPac **125mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1,8 q22** (Cb) → EC plus anti-HER2-Behandlung mit ABP 980 und Pertuzumab



- **Rekrutierungsdauer:** Q-I 2017 – Q-II 2018
- **Last Patient out:** Q-IV 2018
- **Auswertung:** Q-I 2019
- **GBG Langzeit-Follow-up**



- **Leiter der Klinischen Prüfung (LKP)**  
PD Dr. Sherko Kümmel (Kliniken Essen-Mitte)  
E-Mail: [s.kuemmel@kliniken-essen-mitte.de](mailto:s.kuemmel@kliniken-essen-mitte.de)
- **Co-Chairs**  
Prof. Dr. Sibylle Loibl (Praxis Bethanien)  
Prof. Dr. Gunter von Minckwitz (GBG Forschungs GmbH /  
Luisenkrankenhaus Düsseldorf)
- **Projektmanagement / Randomisierung / SAE-Meldungen**  
Konstantin Reißmüller (GBG Forschungs GmbH)  
E-Mail: [GeparX@GBG.de](mailto:GeparX@GBG.de)

# Herzlichen Dank!