



GBG 93 - PADMA

Eine randomisierte, offene, multizentrische Phase IV Studie zur Evaluierung von Palbociclib und endokriner Therapie im Vergleich zu einer Chemotherapie-basierten Behandlungsstrategie bei Patienten mit Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativen, metastasierten Brustkrebs in der Real-World-Situation

Prof. Dr. med. Marcus Schmidt

UFK Mainz



- **Forschungsunterstützung:**

- AstraZeneca, BioNTech, Eisai, Genentech, Novartis, Pantarhei Bioscience, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, SeaGen

- **Vortragsstätigkeit:**

- AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, SeaGen

- **Beratertätigkeit:**

- AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Novartis, Pantarhei Bioscience, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, SeaGen



- Für das metastasierte Mammakarzinom kommen derzeit Chemotherapie-basierte (CT) aber auch rein endokrine oder endokrin-basierte Therapien in Frage
- Obwohl bei metastasierten Patientinnen ohne schnell progrediente, lebensbedrohliche Erkrankung eine endokrine Therapie (ET) die empfohlene First-Line-Therapie ist, erhalten viele Patienten eine Chemotherapie ¹
- Es gibt nur limitierte Daten zum Vergleich von ET vs. CT ²
- Da Palbociclib die Effektivität der ET um ca. 50% erhöht, ist es möglich, dass die Kombination von Palbociclib und ET der Mono-CT überlegen ist ^{3,4}
- Aufgrund enger Ein- und Ausschlusskriterien, festgelegter Behandlungsoptionen und Untersuchungen finden die meisten klinischen Studien in einer realitätsfernen, „künstlichen“ Umgebung statt

1. Ipsos Oncology Monitor: <https://www.ipsos.com>

2. Wilcken N *et al.* Cochrane Database Syst Rev 2003.

3. Finn RS *et al.* Lancet Oncol 2015.

4. Finn RS *et al.* N Engl J Med 2016.

Studiendesign - Amendment 2

PATIENTENPOPULATION:

N=150

- HR-positiver / HER2-negativ
- Keine vorhergehende Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs-erkrankung
- Männlich oder weiblich
- Prä-, peri-, post-menopausal
- Mono-Chemotherapie nach ärztlicher Beurteilung geeignet

R

1:1

Arm A

Endokrine Therapie* +
Palbociclib

Arm B

Chemotherapie nach
Wahl des Arztes**
± endokrine
Erhaltungstherapie⁺

Strata:

- Hormonresistent vs sensitiv
- symptomatisch vs asymptomatisch

* Exemestan, Letrozol oder Fulvestrant ± LHRH-Agonist.

** Epirubicin iv, Paclitaxel iv, Vinorelbin iv oder Capecitabin po

+ Letrozole, Exemestan, Fulvestrant oder Tamoxifen ± LHRH-Agonist

Primäres Studienziel

- Vergleich der Dauer bis zum Behandlungsversagen (Time-to-Treatment Failure, TTF) bei Patienten, die entweder eine vordefinierte Chemotherapie oder Palbociclib und endokrine Therapie erhalten haben
- Dieser „real-world-basierte“ Endpunkt ist definiert als die Zeit von Randomisation bis Abbruch der Therapie aufgrund von Progression, Nebenwirkungen der Therapie, Patientenwunsch oder Tod des Patienten
- Das Studienziel ist es zu beweisen, dass Palbociclib plus ET zu einer Verlängerung der TTF im Vergleich zu einer Monochemotherapie führt

Sekundäre Studienziele

- Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS)
- Vergleich der Dauer bis zur nächstfolgenden Behandlung bzw. Chemotherapie
- Vergleich des Gesamtüberlebens (OS)
- Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit
- Vergleich des Gesundheitszustandes und der Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen von Patienten mit Hilfe des **PADMA Phone**

Ein- und Ausschlusskriterien (Auswahl)

Einschlusskriterien

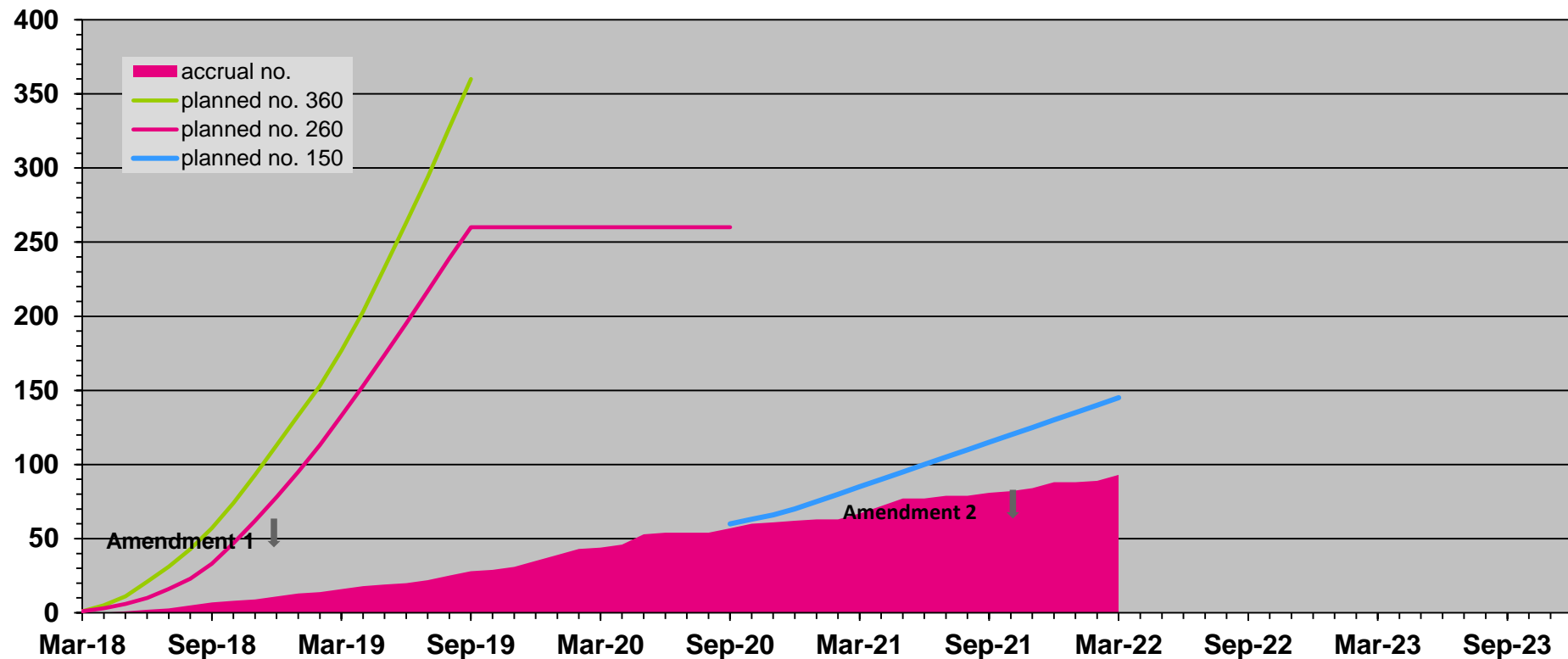
- Invasiver, HR+/HER2- Brustkrebs (histologisch bestätigt), M1
- Weibliche oder männliche Patienten
- ≥ 18 Jahre
- Mono-Chemotherapie geeignet
- Lebenserwartung > 6 Monate

Ausschlusskriterien

- Poly-Chemotherapie oder endokrine Monotherapie indiziert
- **Alleinige asymptomatische ossäre Metastasierung**
- Vorhergehende Behandlung im metastasierten Stadium
- Unkontrollierte/unbehandelte Läsionen im zentralen Nervensystem

Real World!

Rekrutierung (Stand 01.03.2022) n = 93





Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
Universitätsmedizin Mainz	Prof. M. Schmidt	27
Helios Universitätsklinikum Wuppertal	Prof. V. Bjelic-Radisic	11
UFK Freiburg	Dr. B. Rautenberg	9
Klinikum Frankfurt Höchst	Prof. J. Rom	6
Gemeinschaftspraxis Bad Neuenahr	Dr. A. Nacke	4
Markus KH Frankfurt	Prof. M. Thill	4
Onkologische Praxis Bielefeld	Dr. M. Just	3
Klinikum Pforzheim	Dr. R. Buss-Steidle	3
Klinikum Worms	Dr. M. Kögel	3

SAEs und SUSARS (Stand 01.03.2022)

SOC SAE	N=39 (26 Patienten)
Infections and infestations	4
Blood and Lymphatic System Disorders	3
Nervous system disorders	4
Cardiac disorders	1
Vascular Disorders	3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3
Gastrointestinal disorders	6
Hepatobiliary disorders	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3
Renal and urinary disorders	2
General disorders and administration site conditions	4
Injury, poisoning and procedural complications	2
Surgical and medical procedures	2



SUSAR	N=2 (2 Patienten)
Pulmonary embolism	2



■ Genetische Untersuchungen an Tumorproben von AMiCA und PADMA durch Next-Generation Sequencing (NGS)

Ziele:

- Identifikation von Veränderungen im Tumor, die für die weitere Behandlung relevant sein könnten
- Identifikation von passenden Medikamenten und/oder klinischen Studien



GBG / Tumorboard

1. Indikationsstellung
2. Beauftragung der Molekulardiagnostik

Auswahl FFPE Gewebe:

- die neueste Tumorprobe
- NGS geeignet

Archer VariantPlex Solid Tumor Panel, Custom Panel Marburg, 24 Gene – Illumina NGS (MiniSeq)

AKT1	FGFR1
APC	FGFR2
ARID1A	FGFR3
ATM	KRAS
BRAF	MAP2K1
BRCA1	NF1
BRCA2	NRAS
CDKN2A	PALB2
CDKN2B	PIK3CA
ERBB2	PTEN
ERBB3	STK11
ESR1	TP53



Molekularpathologie

3. NGS-Analytik



4. Upload der Daten im MH Order Portal



5. Klinische Varianteninterpretation



6. MH Guide Report

7.

Molekularpathologischer Befund – MH Guide Report

MOLECULAR HEALTH GUIDE

Patient ID: EPK000P03CA | Diagnosis: Mammasarkom
 Case ID: EL00390 | ICD-10 CM code: C85043 (Soft-tissue sarcoma)
 Date of birth: — | Additional MSH IDs: —

Sex	Female	Primary tumor site	—	Collected	—	Ordering physician	Prof. Mustermann
Ethnicity	EUR	Surgical pathology	—	Tumor cellularity	80%	Facility	Muskel-Sarkom
Country	DE	Tissue type	—	Barcode	—	Email	m.mustermann@institut.com
ZIP code	60300	Metastatic	Yes	Sample type	FFPE	Phone	030233
		General dataset ID	13318007134	Labtest	ICP complete (Solid)	Fax	03045
		CVI dataset ID	133040179725	Software version	S.0.2	Product	MH Guide
		Organizational unit	EL-KIT-DEMG-REGULIS			Input format	ICP

Genetic status of commonly mutated genes in the patient disease

ATM	BRCA1	BRCA2	CDKN2A	CDKN2B	ERBB2	ESR1	ERBB3	ESR1	PIK3CA
not identified	not identified	not identified	not identified	not identified	not identified	not identified	not identified	not identified	not identified

PTEN: not identified | TP53: not identified

SUMMARY

Overview of potential treatment impacts: 1 Effective, 1 Ineffective, 2 Safety

Overview of prognostic and diagnostic findings: 0 Prognostic, 0 Diagnostic

Potential impact	Treatment	Drug approval	Biomarker	IMP	Biomarker score	Track
Effective	Apelido	Approved	PIK3CA p.E545A (SN)	66.67%	AMP Tier I A	10
Effective	Erdositinib	Approved*	PIK3CA p.E545A (SN)	66.67%	AMP Tier B	2
Effective	Sintilimab	Off-label	PIK3CA p.E545A (SN)	66.67%	AMP Tier B D	0
Ineffective	Tishornab	Approved*	PIK3CA p.E545A (SN)	66.67%	AMP Tier B D	0
Safety	Tamoxifen	Approved*	CDKN2A c.365+185G>A (SN)	98.33%	AMP Tier I A	0
Safety	Gemtuzumab	Approved	CDK1 p.K127Q (SN)	92.39%	AMP Tier B D	0

* The drug is approved for the cancer type but either some of the currently approved biomarkers for this drug were identified, or an approved resistance biomarker for the drug was identified in the patient. Therefore, the drug label may not cover the analyzed patient. Use in patient alone frequency.

Biomarker score: AMP score and CVI score. **Clinically approved:** approved biomarker (by the FDA, EMA, or NCD) to predict a specific effect in the patient's disease. **Clinical:** not an approved biomarker for the patient's disease (observed in clinical studies as a potential biomarker to predict a specific effect of the drug). **Predictional:** This biomarker has not yet been observed/ tested in patients to predict a specific effect of the drug. It is supported by preclinical evidence or translational data.

You can find more details on the biomarker score (AMP and CVI score) in the glossary.

GBG – MTB - online

8. Thomas Decker
Carsten Denkert
Bärbel Felder
Jenny Furlanetto
Sibylle Loibl
Kerstin Rhiem
Marcus Schmidt
Sabine Seiler



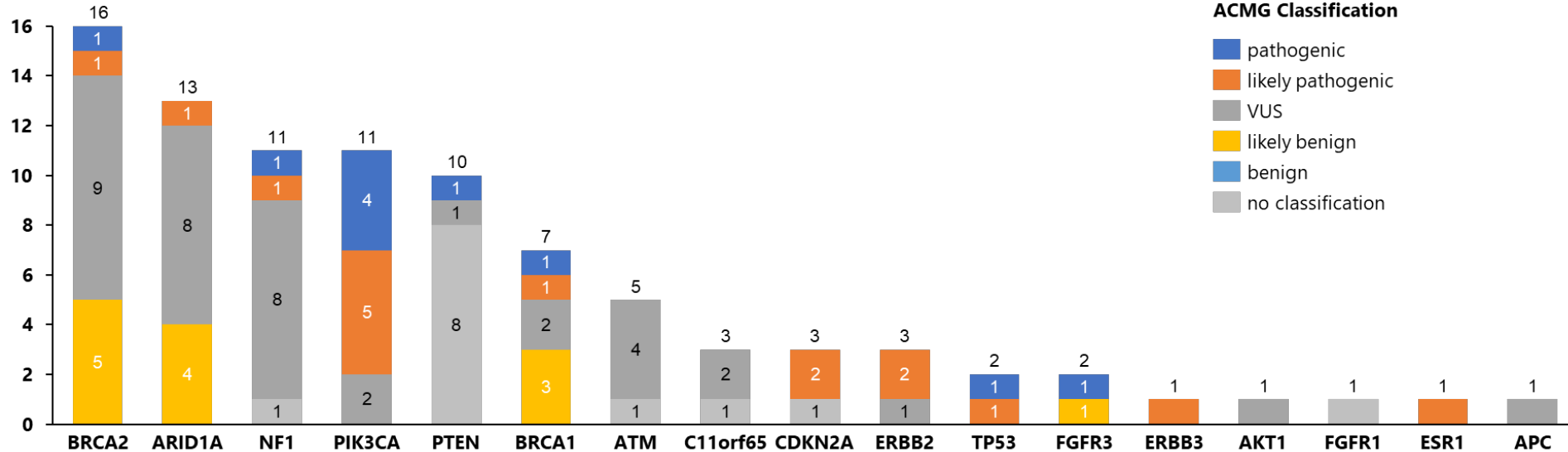
Top mutierte Gene



- Anzahl der analysierten Patienten: N = 33
- Varianten inklusive nicht-kodierender Varianten
- Relevanz = „included by filters“ und „included by user“



of Detected Variants





Fallbeispiel Patientin PADMA



Lebermetastase eines Mammakarzinoms NST; Rezeptorstatus: ER 60%; PR 10%, HER2 0, Ki-67 25% (GBG-MTB am 6.9.21)



[Variants](#)
[CVIs](#)
[Effective](#)
[Clinical trials](#)
[Guidelines](#)
[Ineffective & Safety](#)
[Prognostic & Diagnostic](#)
[Report](#)

Variant list
Review variants to identify potentially relevant variants

Additional variant information
 Show variant classification

Variant	Variant information	CVIs	Initial classification (ACMG / MH consensus)										
> ERBB2 p.L869R	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 10px; background-color: #4CAF50; margin-right: 5px;"></div> <div> <p>SNV Missense</p> <p> + - × + ⊞ ∞ ✖ </p> <p> VAF: 37.71% OQ: 16507.5 COV: 1143 #VC: 1 #COSMIC: 13 LIN: Som ZYG: - PF(G): - PF(E): - PF(M): - dbSNP: Yes </p> </div> </div>	<table border="1"> <tr> <th>Effective</th> <th>Ineffective</th> <th>Safety</th> <th>Prognostic</th> <th>Diagnostic</th> </tr> <tr> <td>1 (1)</td> <td>1 (1)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> </table>	Effective	Ineffective	Safety	Prognostic	Diagnostic	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	+ Likely pathogenic (ACMG) Pathogenic (LOW)
Effective	Ineffective	Safety	Prognostic	Diagnostic									
1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)									
> BRCA2 p.L1908fs	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 10px; background-color: #4CAF50; margin-right: 5px;"></div> <div> <p>DEL Frameshift</p> <p> + - × + ⊞ ∞ ✖ </p> <p> VAF: 63.74% OQ: 6322.8 COV: 262 #VC: 1 #COSMIC: 1 LIN: Som ZYG: - PF(G): 0% PF(E): 0% PF(M): 0.003% dbSNP: Yes </p> </div> </div>	<table border="1"> <tr> <th>Effective</th> <th>Ineffective</th> <th>Safety</th> <th>Prognostic</th> <th>Diagnostic</th> </tr> <tr> <td>1 (1)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> </table>	Effective	Ineffective	Safety	Prognostic	Diagnostic	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	+ Pathogenic (ACMG) Pathogenic (HIGH)
Effective	Ineffective	Safety	Prognostic	Diagnostic									
1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)									
> TP53 p.Y163N	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 10px; background-color: #4CAF50; margin-right: 5px;"></div> <div> <p>SNV Missense</p> <p> + - × + ⊞ ∞ ✖ </p> <p> VAF: 44.89% OQ: 2985 COV: 178 #VC: 1 #COSMIC: 34 LIN: Som ZYG: - PF(G): - PF(E): - PF(M): - dbSNP: Yes </p> </div> </div>	<table border="1"> <tr> <th>Effective</th> <th>Ineffective</th> <th>Safety</th> <th>Prognostic</th> <th>Diagnostic</th> </tr> <tr> <td>0 (1)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (1)</td> </tr> </table>	Effective	Ineffective	Safety	Prognostic	Diagnostic	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)	+ Likely pathogenic (ACMG) Uncertain significance (LOW)
Effective	Ineffective	Safety	Prognostic	Diagnostic									
0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)									



Fallbeispiel Patientin PADMA



Lebermetastase eines Mammakarzinoms NST; Rezeptorstatus: ER 60%; PR 10%, HER2 0, Ki-67 25% (GBG-MTB am 6.9.21)



Variants
CVIs
Effective
Clinical trials
Guidelines
Ineffective & Safety
Prognostic & Diagnostic
Report

v BRCA2 p.L1908fs DEL Frameshift

 Effective 1 (1) Ineffective 0 (0) Safety 0 (0) Prognostic 0 (0) Diagnostic 0 (0)

VAF 63.74% OQ 6322.8 COV 262 #VC 1 #COSMIC 1 LIN Som PF(G) 0% PF(E) 0% PF(M) 0.003% dbSNP Yes

Variant details
Variant annotations
ACMG criteria

ACMG criteria highlighted = activated, bullet = automatically calculated

Evidence	Pathogenic criteria				Benign criteria						
	VERY STRONG	STRONG	MODERATE	SUPPORTING	STAND-ALONE	STRONG	SUPPORTING	SUPPORTING			
Predictive data	✓ PVS1*	✓ PS1*	✗ PM4*	✗ PM5*	✗ PP3*			✗ BP1*	✗ BP3*	✗ BP4*	✗ BP7*
Functional data		✗ PS3*	✗ PM1*		✗ PP2*	✗ BS3*					
Population data		✗ PS4*	✓ PM2*		✗ BA1*	✗ BS1*	✗ BS2*				
De novo data		✗ PS2*	✗ PM6*					✗ BP2*			
Allelic data		✗ PM3*									
Segregation data				✗ PP1*	✗ BS4*						
Other databases				✓ PP5*				✗ BP6*			
Other data				✗ PP4*				✗ BP5*			

Restore and close
Undo changes
Save and close

Pathogenic

- ✓ PVS1* Potentially truncating variant in a gene where loss of function is a known mechanism of disease.
- ✓ PS1* The protein variant was reported as pathogenic in variant classification databases such as ClinVar.
- ✓ PM2* The variant is absent from population frequency databases such as the Genome Aggregation Database.
- ✓ PP5* The variant was reported as pathogenic in variant classification databases such as ClinVar.



Fallbeispiel Patientin PADMA



Lebermetastase eines Mammakarzinoms NST; Rezeptorstatus: ER 60%; PR 10%, HER2 0, Ki-67 25% (GBG-MTB am 6.9.21)



Variants
CVIs
Effective
Clinical trials
Guidelines
Ineffective & Safety
Prognostic & Diagnostic
Report

Clinical variant interpretations

Manage review, edit, and create clinical variant interpretations CE

Create CVI
 Additional variant information

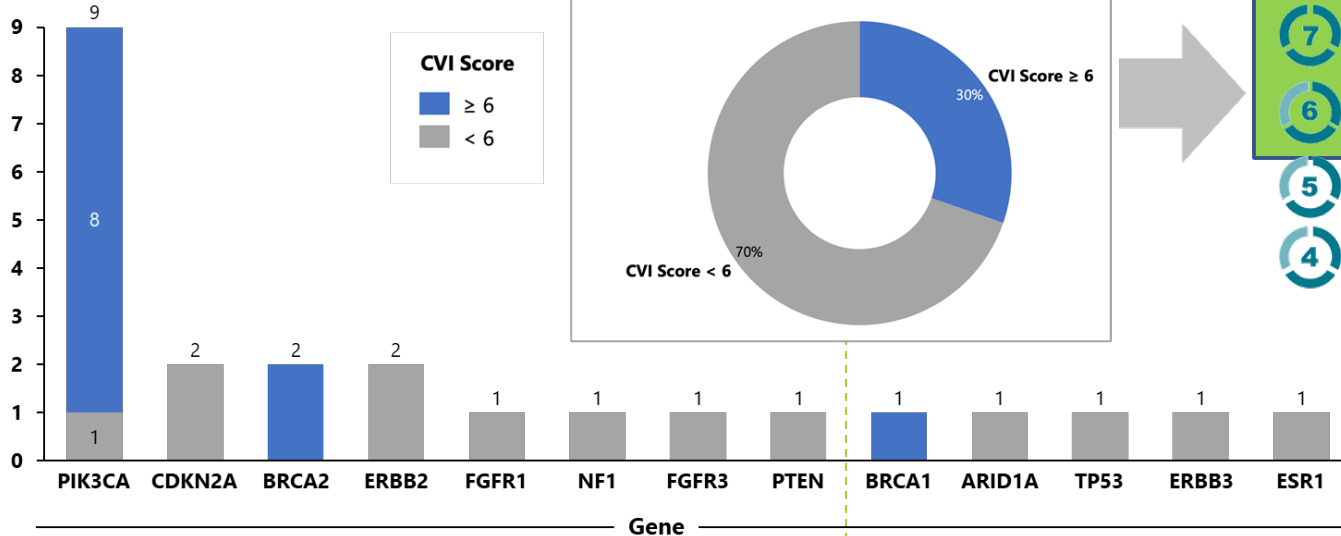
3 displayed
221 in total (2 reported)
⚙️

Patient variant(s)	CVI variant(s)	Variant information	CVI impact	CVI information	Treatment	Narrative	Use CVI																					
> BRCA2 p.L1908fs (Included by filters)	BRCA2 p.1..3308 (FS)	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 10px; background-color: #4CAF50; margin-right: 5px;"></div> DEL Frameshift </div> <table border="1" style="font-size: 8px; width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td>VAF</td><td>OQ</td><td>COV</td><td>#VC</td><td>#COSMIC</td><td>LIN</td><td>ZYG</td><td>PF(G)</td><td>PF(E)</td><td>PF(M)</td><td>dbSNP</td> </tr> <tr> <td>63.74%</td><td>6322.8</td><td>262</td><td>1</td><td>1</td><td>Som</td><td>-</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0.003%</td><td>Yes</td> </tr> </table>	VAF	OQ	COV	#VC	#COSMIC	LIN	ZYG	PF(G)	PF(E)	PF(M)	dbSNP	63.74%	6322.8	262	1	1	Som	-	0%	0%	0.003%	Yes	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="background-color: #4CAF50; color: white; padding: 2px 5px; border-radius: 3px; font-weight: bold;">Effective</div> <div style="margin-left: 5px; font-weight: bold;">1</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center; margin-top: 5px;"> 7 IA </div>	<div style="border: 2px solid #E91E63; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> PARP inhibitors Olaparib Talazoparib Rucaparib </div>	!	<input checked="" type="checkbox"/>
VAF	OQ	COV	#VC	#COSMIC	LIN	ZYG	PF(G)	PF(E)	PF(M)	dbSNP																		
63.74%	6322.8	262	1	1	Som	-	0%	0%	0.003%	Yes																		
> ERBB2 p.L869R (Included by filters)	ERBB2 p.L869R	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 10px; background-color: #4CAF50; margin-right: 5px;"></div> SNV Missense </div> <table border="1" style="font-size: 8px; width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td>VAF</td><td>OQ</td><td>COV</td><td>#VC</td><td>#COSMIC</td><td>LIN</td><td>ZYG</td><td>PF(G)</td><td>PF(E)</td><td>PF(M)</td><td>dbSNP</td> </tr> <tr> <td>37.71%</td><td>16507.5</td><td>1143</td><td>1</td><td>13</td><td>Som</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>Yes</td> </tr> </table>	VAF	OQ	COV	#VC	#COSMIC	LIN	ZYG	PF(G)	PF(E)	PF(M)	dbSNP	37.71%	16507.5	1143	1	13	Som	-	-	-	-	Yes	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="background-color: #4CAF50; color: white; padding: 2px 5px; border-radius: 3px; font-weight: bold;">Effective</div> <div style="margin-left: 5px; font-weight: bold;">1</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center; margin-top: 5px;"> 4 IID </div>	<div style="border: 2px solid #E91E63; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> Afatinib Neratinib Osimertinib </div>	!	<input checked="" type="checkbox"/>
VAF	OQ	COV	#VC	#COSMIC	LIN	ZYG	PF(G)	PF(E)	PF(M)	dbSNP																		
37.71%	16507.5	1143	1	13	Som	-	-	-	-	Yes																		



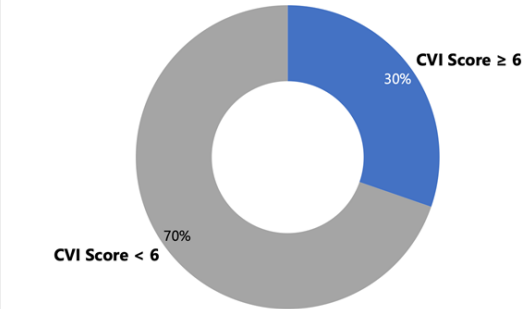
Potentiell klinisch relevante Gene - Clinical Variant Interpretations (CVIs)

of Detected Variants



Anteil Patienten mit CVI Score ≥ 6

- Anzahl der analysierten Patienten: N = 33
- Varianten inklusive nicht-kodierender Varianten
- Relevanz = „included by filters“ und „included by user“
- CVI Impact = „effective“, insgesamt 24 CVIs



30% der Patientinnen:

CVI Score

- 7** Clinically approved for this cancer type
- 6** Clinical large clinical study or approved for different cancer type
- 5** Clinical small clinical studies
- 4** Clinical individual patient cases reports

preliminary data: GBG – MH 24.11.21

AGO

MAMMAKARZINOM
STATE OF THE ART

19.03.22

VIRTUELLES EVENT – SAVE THE DATE



Live-Stream für Fachkreise zur Vorstellung und Diskussion der wichtigsten Änderungen der AGO Empfehlungen



In Zoom Breakout-Sessions zu verschiedenen Themen können Sie Ihre Fragen stellen und im kleinen Kreis mit uns diskutieren!



Im Anschluss sind alle Live-Streams in unserer on-demand Video-Library inkl. Link zu den Empfehlungsslides verfügbar.



Der Live-Stream ist eine zertifizierte CME-Fortbildung.

Registrierung ab 01.11.2021 unter ago2022.de, Kontakt für Rückfragen: ago@clin-sol.com, 0931 730416 0



▪ **Leiter der Klinischen Prüfung:**

Prof. Dr. Marc Thill

AGAPLESION Markus-Krankenhaus Frankfurt am Main

E-Mail: marc.thill@fdk.info

▪ **Projektmanagement:**

Konstantin Reißmüller

GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

E-Mail: padma@gbg.de